



**Universidad de Valladolid**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS  
AUTOMÁTICO DE LA OXIMETRÍA NOCTURNA COMO  
MÉTODO SIMPLIFICADO DE DETECCIÓN DEL SÍNDROME DE  
APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN NIÑOS.  
VALIDACIÓN EN EL HOSPITAL Y EN EL DOMICILIO.**

Presentada por Andrea Crespo Sedano para optar al  
Grado de Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Félix del Campo Matías y Daniel Álvarez González





**Universidad de Valladolid**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE METODOLOGÍAS DE ANÁLISIS  
AUTOMÁTICO DE LA OXIMETRÍA NOCTURNA COMO  
MÉTODO SIMPLIFICADO DE DETECCIÓN DEL SÍNDROME DE  
APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN NIÑOS.  
VALIDACIÓN EN EL HOSPITAL Y EN EL DOMICILIO.**

---

AUTOR: ANDREA CRESPO SEDANO

DIRECTOR: FÉLIX DEL CAMPO MATÍAS Y DANIEL ÁLVAREZ GONZÁLEZ

**TRIBUNAL**

PRESIDENTE: DR. D.

SECRETARIO: DR. D.

VOCAL: DR. D.

SUPLENTE: DR. D.

DR. D.

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:



***A mis padres María José y Angel***

*Por sus constantes consejos y su apoyo incondicional a favor de mi superación profesional.*

***Y a Alberto***

*Por estar junto a mí en los momentos difíciles, apoyándome siempre en este camino, para conseguir este importante logro personal.*



# AGRADECIMIENTOS

La elaboración de una Tesis Doctoral no sólo es producto del esfuerzo individual, sino también, de un colectivo que hace que su desarrollo sea posible. Además, sólo se puede llegar más lejos gracias a que otros antes han acumulado el conocimiento necesario para hacer progresar el nuestro. Por ello, en primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a mis directores de Tesis, Félix del Campo Matías y Daniel Álvarez González, por haberme dado la oportunidad de desarrollar este gran proyecto, siendo un privilegio haber podido contar con su guía, ayuda y experiencia. Desde el principio de este largo proceso han confiado en mí y me han permitido ver más allá con sus orientaciones, enseñanzas, motivación y apoyo. Sin duda, gracias a su esfuerzo ha sido posible realizar la presente investigación. Gracias Daniel por hacer fácil lo difícil, por buscar la perfección y hacer de esta Tesis Doctoral un gran trabajo.

Quisiera agradecer a Julio de Frutos Arribas, Carmen Ainhoa Arroyo Domingo y de nuevo a Félix del Campo Matías, todas sus enseñanzas sobre la medicina del sueño, ya que ellos despertaron en mí el interés por los trastornos respiratorios del sueño. Especialmente, el Dr. Del Campo ha sido mi referente, transmitiendo una gran motivación por la investigación en esta área. Él me apoyó a hacer una estancia en la Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Chicago y siempre me ha animado a participar de forma activa en reuniones de jóvenes investigadores en este ámbito, así como en el PII de Sueño y en la Sociedad Española de Sueño. Gracias también al resto de compañeros del Servicio de Neumología por ayudarme a ser cada día mejor profesional y, gracias a Fernando Moreno Torrero por escucharme, darme consejos y ofrecerme su ayuda, en todo momento, sin dudar, aunque fueran días duros y complicados.

Además, durante todo este proceso, he podido contar con la ayuda de miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) de la Universidad de Valladolid, especialmente de

Roberto Hornero Sánchez y Gonzalo César Gutiérrez Tobal. Gracias a su trabajo también ha sido posible realizar la presente Tesis Doctoral.

Por último, agradecer nuevamente todo el apoyo constante que he recibido de mi familia, sobre todo de mis padres y Alberto. Siempre me han animado a continuar ya que sabían que este gran proyecto podría ser una realidad.



## **RESUMEN**

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una enfermedad de alta prevalencia en la población infantil, con una importante morbilidad y elevado impacto socio sanitario, en la que la detección precoz es esencial para iniciar un adecuado tratamiento, el cual debe ser siempre individualizado. El SAHOS es una alteración fisiopatológica compleja y multifactorial, en la que no sólo influye una susceptibilidad genética e individual (factores anatómicos y dinámicos), sino también de estilo de vida. Los factores de riesgo más frecuentes son la hipertrofia adenoamigdalar y la obesidad. Los síntomas en los niños son escasos, son principalmente nocturnos y requieren un alto nivel de sospecha. El SAHOS no diagnosticado o no tratado se relaciona con diferentes consecuencias metabólicas, cardiovasculares, neurocognitivas, inflamatorias, conductuales y falta de desarrollo estaturoponderal, lo que conduce a un empeoramiento del estado de salud en términos generales y disminución de calidad de vida.

Actualmente, el SAHOS infantil es una enfermedad infradiagnosticada. La polisomnografía (PSG) es el método diagnóstico de elección, pero se trata de una técnica compleja, particularmente intrusiva para los niños, costosa y que no se encuentra al alcance de todos los centros. Por ello, en los últimos años, se están desarrollando metodologías diagnósticas más simplificadas que ayuden a hacer un diagnóstico precoz, reduciendo las listas de espera y los costes hospitalarios asociados. En este contexto, algunos investigadores se han centrado en la oximetría nocturna, una técnica muy sencilla, relativamente poco costosa, y con una gran disponibilidad y portabilidad, lo que le permite poder ser realizada en el domicilio del paciente. Estudios recientes sugieren que el análisis automático del registro de saturación de oxígeno en sangre ( $SpO_2$ ) mediante métodos avanzados de procesamiento de la señal pueden mejorar notablemente la capacidad diagnóstica de la oximetría nocturna al proporcionar información esencial y complementaria como

ayuda en el diagnóstico del SAHOS en niños. Sin embargo, existe todavía controversia sobre su aplicación general como una técnica simplificada de diagnóstico de la enfermedad.

La hipótesis de la presente Tesis Doctoral se basa en que la señal de oximetría nocturna contiene suficiente información por sí sola, pudiendo ser muy útil en el desarrollo de métodos simplificados de detección de SAHOS infantil. Además, las técnicas de procesado de señal y reconocimiento automático de patrones pueden utilizarse como metodología para extraer toda la información presente en la señal de SpO<sub>2</sub>, mejorando su rendimiento diagnóstico y alcanzando un alto poder de discriminación en el SAHOS infantil. El objetivo principal de la Tesis Doctoral consistió en diseñar y evaluar diferentes metodologías simplificadas de ayuda al diagnóstico del SAHOS pediátrico, basadas en el análisis automático de la señal de SpO<sub>2</sub> procedente de la oximetría nocturna, aplicadas tanto en el hospital como en el domicilio del paciente.

Para ello, se analizaron poblaciones de estudio compuestas por niños derivados a diferentes laboratorios de sueño por sospecha moderada-alta de SAHOS: *The Pediatric Sleep Unit at the University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital* (CCH: 176 niños, 55.1% SAHOS positivo y 44.9% SAHOS negativo; punto de corte de 3 eventos/h), Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Burgos (HUBU: 50 niños; 52.0% SAHOS positivo y 48.0% SAHOS negativo; punto de corte de 3 eventos/h) y *The British Columbia Children's Hospital of Vancouver* (BCCH: 142 niños, 38.7% SAHOS positivo y 61.3% SAHOS negativo; punto de corte de 5 eventos/h). La señal de SpO<sub>2</sub> fue extraída de la PSG hospitalaria (CCH), de la poligrafía respiratoria (PR) domiciliaria (HUBU) y de un dispositivo portátil (BCCH), el *Phone Oximeter* (dispositivo que integra un *Smartphone* y un pulsioxímetro).

La metodología empleada se basó en la aplicación de técnicas de reconocimiento automático de patrones, las cuales caracterizan la dinámica de la oximetría parametrizando los cambios en el registro de SpO<sub>2</sub> nocturno debidos a los episodios apneicos. El procedimiento metodológico implementado se fundamentó en las 3 etapas comunes de procesado automático de señales biomédicas: (i) extracción, (ii) selección y (iii) clasificación de características. Inicialmente, se realizó una extracción automática de características oximétricas (índices de desaturación, estadísticos en el dominio del tiempo y de la frecuencia, características espectrales convencionales y parámetros no lineales). De forma particular, en esta Tesis Doctoral, se analizó la utilidad de la entropía de múltiples escalas (MSE) y de la dinámica simbólica para aportar nueva información relevante y

complementaria a los enfoques más clásicos de análisis de la oximetría. En una segunda etapa, se identificaron automáticamente las características más relevantes y complementarias, buscando maximizar la capacidad diagnóstica de la señal de SpO<sub>2</sub>. Para ello, se evaluaron diferentes técnicas de reducción de dimensionalidad: *forward stepwise logistic regression* (FSLR) y *fast correlation-based filter* (FCBF). Finalmente, cada subconjunto de características se utilizó para entrenar un algoritmo de aprendizaje automático capaz de realizar una clasificación binaria de los pacientes en función de diferentes umbrales de diagnóstico clínico de la enfermedad. En la presente Tesis Doctoral se analizó el rendimiento diagnóstico de tres algoritmos de reconocimiento de patrones: análisis discriminante lineal (LDA), análisis discriminante cuadrático (QDA) y regresión logística (RL). Para la validación de los modelos automáticos de ayuda al diagnóstico propuestos se aplicó un enfoque de *bootstrapping*, asegurando la generalización de los resultados alcanzados.

El mayor rendimiento diagnóstico como metodología de *screening* de SAHOS infantil se obtuvo para un punto de corte de 1 evento/h (SAHOS leve-a-severo). Concretamente, el modelo de RL óptimo alcanzó el valor más elevado de precisión diagnóstica (Acc 84.3%, intervalo de confianza del 95% (IC95%) 76.8-91.5%), con una curva *receiver operating characteristics* (ROC) con área (AUC) igual a 0.89 (IC95% 0.83-0.94). El modelo QDA mostró el comportamiento más adecuado como test de *screening* en términos de valor predictivo positivo (PPV) (96.5%, IC95% 90.3-100%) y de razón de verosimilitud positiva (LR+) (8.77, IC95% 4.53-14.80), con una AUC de 0.91 (IC95% 0.85-0.96) para un punto de corte de 1 evento/h. Utilizando un punto de corte de 5 eventos/h (SAHOS moderado-a-severo) tanto el modelo RL como el QDA alcanzaron de forma semejante elevadas precisiones diagnósticas, con valores de Acc de 82.7% (IC95% 75.0-89.6%) y 82.1% (IC95% 73.8-89.5%), respectivamente.

Dentro del marco de la dinámica no lineal de la oximetría nocturna, en la presente investigación también se analizó la utilidad particular de la MSE para parametrizar las características no lineales de la señal de SpO<sub>2</sub>. En este contexto, se diseñó un modelo de RL compuesto por el subconjunto óptimo de características derivadas de MSE e índices convencionales más relevantes y menos redundantes seleccionados de forma automática, alcanzando una Acc del 83.5%, sensibilidad (Se) del 84.5%, especificidad (Sp) del 83.0% y AUC de 0.86.

Como modelo automático de ayuda al diagnóstico basado en nuevas métricas no lineales también se evaluó la dinámica simbólica, la cual caracteriza las fluctuaciones complejas de la oximetría. El histograma de las palabras de 3 símbolos derivadas de la dinámica simbólica mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $<0.01$ ) entre niños con índice de apnea-hipopnea (IAH)  $<5$  eventos/h y niños con SAHOS moderado-a-severo (IAH  $\geq 5$  eventos/h). Las palabras que representaban un incremento en el valor de oximetría después de los eventos apneicos (re-saturaciones) mostraron la información diagnóstica más relevante. De forma individual, el modelo de RL compuesto únicamente por características de la dinámica simbólica alcanzó una Acc del 78.4% (Se 65.2%, Sp 86.8%) y una AUC de 0.83. El subconjunto óptimo de características compuesto por los índices clásicos, variables antropométricas, momentos estadísticos y características de la dinámica simbólica más relevantes, alcanzó una Acc del 83.3% (Se 73.5%, Sp 89.5%) con una AUC de 0.89, significativamente superior al resto de modelos ( $p$ -valor  $<0.01$ ).

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral han demostrado que las herramientas de procesado de señal y reconocimiento automático de patrones son capaces de maximizar el rendimiento diagnóstico de la oximetría nocturna, ofreciendo información relevante y complementaria a los índices de oximetría clásicos. Por tanto, el análisis automático de los registros de SpO<sub>2</sub> procedentes de la oximetría nocturna podría ser una alternativa sencilla, precisa y segura frente a la PSG estándar, válida para ser utilizada de forma generalizada como test de *screening* en niños con alta probabilidad *pre-test* de SAHOS. Esta sencilla prueba sería menos intrusiva para los niños y permitiría incrementar la accesibilidad y disponibilidad al diagnóstico, haciendo posible un acceso más rápido al tratamiento de esta enfermedad.

# ABSTRACT

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a highly prevalent disease within the children population characterized by major morbidity as well as social and health impact. Early detection of OSAHS is essential to initiate an adequate treatment. OSAHS is a complex and multifactorial pathophysiological alteration, in which both genetic and individual susceptibility (anatomical and dynamic features), as well as lifestyle, are the main factors influencing the development of the disease. The most frequent risk factors are adenotonsillar hypertrophy and obesity. Symptoms in children are scarce, being mainly nocturnal and requiring a high level of suspicion. Undiagnosed or untreated OSAHS is linked with metabolic, cardiovascular, neurocognitive, inflammatory, and behavioral consequences, as well as growth (height-weight) delay, leading to a worsening of the health status and diminished quality of life.

Currently, OSAHS is an underdiagnosed disease. Polysomnography (PSG) is the gold standard diagnostic method for childhood OSAHS. However, PSG is complex, particularly intrusive for children, expensive, and with limited availability. Therefore, in recent years, abbreviated diagnostic methodologies are being assessed in order to obtain early and timely diagnosis, decrease waiting lists, and reduce associated healthcare costs. In this context, some researchers focus on overnight oximetry, which is a very simple tool, relatively unexpensive, and with high accessibility and portability, allowing to be carried out at patient's home. Recent studies suggest that automated analysis of blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) recordings by means of advanced signal processing techniques can significantly improve the diagnostic capability of overnight oximetry, providing essential and complementary information to assist in the diagnosis of childhood OSAHS. However, there is still controversy regarding its general application as a single diagnostic tool for the disease.

The present PhD Thesis hypothesized that the SpO<sub>2</sub> signal has information enough on its own, making nocturnal oximetry potentially very useful in the development of simplified methods for the detection of childhood OSAHS. Furthermore, automated signal processing techniques and pattern recognition algorithms could be used to obtain all the information present in the SpO<sub>2</sub> nocturnal recording, maximizing its diagnostic performance and providing high discriminatory power in OSAHS detection. Accordingly, the main objective of the PhD Thesis was to design and assess novel methodologies for abbreviated pediatric OSAHS diagnosis based on the automated analysis of the SpO<sub>2</sub> signal from overnight oximetry, acquired both in the hospital and at patient's home.

To achieve this goal, three different cohorts composed of children showing moderate-to-high suspicion of OSAHS referred to the following sleep laboratories were analyzed: the Pediatric Sleep Unit at the University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital (CCH: 176 children, 55.1% OSAHS-positive and 44.9% OSAHS-negative; cut-off of 3 events/h); the Multidisciplinary Sleep Unit of the University Hospital of Burgos (HUBU: 50 children, 52.0% OSAHS-positive and 48.0% OSAHS-negative; cut-off of 3 events/h); and the British Columbia Children's Hospital of Vancouver (BCCH: 142 children, 38.7% OSAHS-positive and 61.3% OSAHS-negative, cut-off of 5 events/h). SpO<sub>2</sub> recordings were acquired from in-hospital PSG (CCH), from respiratory polygraphy (PR) at-home (HUBU), and using the Phone Oximeter (BCCH), a portable device that integrates a pulse oximeter with a smartphone.

Automated pattern recognition techniques were used to characterize children according to their nocturnal oximetry dynamics. The following common stages in the biomedical signal processing framework were implemented: (i) feature extraction, (ii) feature selection, and (iii) feature classification. Firstly, changes in the overnight SpO<sub>2</sub> profile due to apneic episodes were parameterized using desaturation indexes, statistics in the time and frequency domains, conventional spectral features, and non-linear measures. Particularly, in this PhD Thesis, the usefulness of multiscale entropy (MSE) and symbolic dynamics was analyzed in order to provide new relevant and complementary information to conventional oximetric indexes. Afterwards, the most relevant and non-redundant (complementary) features were automatically selected, aiming to maximize the diagnostic ability of the SpO<sub>2</sub> signal. For this purpose, different dimensionality reduction algorithms were applied: forward stepwise logistic regression (FSLR) and fast correlation-based filter (FCBF). Finally, each feature subset was used to train an automated learning algorithm able

to implement a binary classification of children according to different clinical diagnostic thresholds. In the present PhD Thesis, the diagnostic performance of three pattern recognition algorithms was analyzed: linear discriminant analysis (LDA), quadratic discriminant analysis (QDA), and logistic regression (LR). A bootstrapping approach was used to properly test the proposed models, looking for a high generalization of the results.

The highest screening ability for pediatric OSAHS was obtained using the most restrictive cut-off point for the disease (1 event/h, i.e., mild-to-severe OSAHS). Particularly, the optimum LR model achieved the highest diagnostic accuracy (84.3% Acc, CI95% 76.8-91.5%) and a receiver operating characteristics (ROC) curve with an area (AUC) of 0.89 (CI95% 0.83-0.94). The QDA model showed the best capability as screening test for childhood OSAHS in terms of positive predictive value (PPV) (96.5%, CI95% 90.3-100%) and positive likelihood ratio (LR +) (19.83, IC95% 6.44-6.42), with 0.91 AUC (CI95% 0.85-0.96), for a cut-off of 1 event/h. Using a cut-off point of 5 events/h (moderate-to-severe OSAHS), both LR and QDA models similarly achieved high diagnostic accuracy, with 82.7% Acc (CI95% 75.0-89.6%) and 82.1% Acc (CI95% 73.8-89.5%), respectively.

Within the framework of nonlinear dynamics of nocturnal oximetry, the ability of MSE to parameterize the nonlinear behaviour of the overnight SpO<sub>2</sub> signal was also particularly analyzed in the present research. An automated binary LR model composed of the most relevant and non-redundant MSE-derived features and conventional oximetric indexes was designed. The optimum LR classifier reached 83.5% Acc (84.5% sensitivity, 83.0% specificity) and 0.86 AUC.

In the same context, a nonlinear symbolic dynamics approach was also assessed in order to characterize complex fluctuations of oximetry. The histogram of 3-symbol words from symbolic dynamics showed statistically significant differences ( $p < 0.01$ ) between children with apnea-hypopnea index (AHI)  $< 5$  events/h and children with moderate-to-severe OSAHS (AHI  $\geq 5$  events/h). Words representative of increasing oximetry values after apneic events (re-saturations) showed the most relevant diagnostic information. Individually, the LR model composed of all features derived from the proposed symbolic dynamics approach reached moderate performance, with 78.4% Acc (65.2% Se, 86.8% Sp) and 0.83 AUC. Nevertheless, the optimum feature subset composed of the most relevant nonlinear measures from symbolic dynamics and complementary indexes from oximetry, anthropometric variables, and time-domain linear statistics, significantly increased the diagnostic ability, reaching 83.3% Acc (73.5% Se, 89.5% Sp) and 0.89 AUC ( $p < 0.01$ ).

The results obtained in this PhD Thesis suggest that automated signal processing and pattern recognition approaches are able to significantly improve the diagnostic performance of overnight oximetry, providing relevant and complementary information to conventional oximetric indexes. Therefore, automated analysis of SpO<sub>2</sub> recordings from nocturnal oximetry could be a simple, accurate, and reliable alternative to standard PSG, showing great potential to be implemented as a single abbreviated screening test in children with high *pre-test* probability of OSAHS. This simple test would be less intrusive for children and would increase accessibility and availability to diagnostic resources, allowing for an early and timely access to treatment.



# ÍNDICE

<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	<b>1</b>
1.1. Introducción .....	1
1.2. Prevalencia.....	3
1.3. Fisiopatología y factores de riesgo .....	3
1.4. Clínica.....	6
1.5. Consecuencias.....	7
1.6. Diagnóstico .....	9
1.6.1. Historia clínica.....	9
1.6.2. Exploración física .....	10
1.6.3. Cuestionarios .....	11
1.6.4. Pruebas complementarias .....	13
1.6.5. Estudios de sueño .....	13
1.7. Ayuda al diagnóstico del SAHOS infantil mediante técnicas simplificadas. Estado del arte. ....	22
1.7.1. Oximetría nocturna .....	22
1.7.2. Flujo aéreo .....	28
1.7.3. Electrocardiografía y tiempo de tránsito de pulso .....	29
1.7.4. Otras señales biomédicas .....	30
1.7.5. Biomarcadores .....	31
1.7.6. Nuevas tecnologías en el diagnóstico simplificado de SAHOS .....	31
1.8. Tratamiento.....	33
1.8.1. Tratamiento quirúrgico .....	33
1.8.2. CPAP .....	34
1.8.3. Otras opciones terapéuticas .....	36
1.9. Relevancia conjunta de los artículos científicos .....	37

<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
2.1. Hipótesis .....	43
2.2. Objetivos.....	43
2.2.1 Objetivo principal.....	43
2.2.2 Objetivos secundarios.....	44
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>45</b>
3.1. Población bajo estudio y estudios de sueño .....	45
3.1.1. Base de datos del <i>Pediatric Sleep Unit at the University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital</i> .....	47
3.1.2. Base de datos de la Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Burgos.....	47
3.1.3. Base de datos del <i>British Columbia Children's Hospital of Vancouver</i> .....	47
3.2. Marco metodológico general.....	49
3.2.1 Etapa de pre-procesado.....	50
3.2.2 Etapa de extracción de características .....	50
3.2.3 Etapa de selección de características .....	54
3.2.4 Etapa de clasificación de características.....	57
3.2.5 Análisis estadístico .....	58
<b>4. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS .....</b>	<b>61</b>
4.1. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea .....	63
4.2. Multiscale entropy analysis of unattended oximetric recordings to assist in the screening of paediatric sleep apnoea at home .....	89
4.3. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea.....	109
4.4. Oximetry use in obstructive sleep apnea .....	131
<b>5. RESUMEN DE RESULTADOS .....</b>	<b>185</b>
5.1 Modelos automáticos de ayuda al diagnóstico basados en la señal de oximetría hospitalaria .....	185
5.2 Modelos automáticos de ayuda al diagnóstico basados en nuevas métricas no lineales de la oximetría en domicilio .....	188
5.3 Modelos automáticos de ayuda al diagnóstico basados en nuevas métricas no lineales de oximetría registrada mediante un Smartphone .....	192
5.4 Análisis del estado actual de la utilidad de la oximetría.....	197

<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>199</b>
6.1 Modelos estadísticos de oximetría como herramienta de ayuda al diagnóstico de SAHOS infantil.....	199
6.2 Nuevas medidas no lineales aplicadas a la oximetría nocturna en niños .....	202
6.3 Eficacia de la oximetría nocturna en diferentes condiciones de registro.....	204
6.4 Comparación con el estado del arte .....	206
6.5 Limitaciones .....	208
6.6 Contribuciones originales .....	210
6.7 Líneas futuras.....	212
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>215</b>
<b>ANEXO – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA .....</b>	<b>217</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>241</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Algoritmo de decisión en el SAHOS infantil según la normativa SEPAR de *Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño*. ..... 35
- Figura 2.** Curvas ROC derivadas de un procedimiento de *bootstrapping* para cada modelo automático óptimo de clasificación binaria procedente de la oximetría nocturna y para el ID3, empleando los puntos de corte típicos del SAHOS infantil: a) IAH  $\geq 1$  evento/h; b) IAH  $\geq 3$  eventos/h; c) IAH  $\geq 5$  eventos/h. .... 188
- Figura 3.** Curvas MSE para cada registro de oximetría nocturna de la población bajo estudio. Se muestran las curvas MSE promedio para los grupos SAHOS negativo (azul) y SAHOS positivo (rojo). .... 188
- Figura 4.** Diagrama de barras con el número de veces que cada característica es seleccionada tras el procedimiento de selección hacia adelante con RL (FSLR) y *bootstrapping*. .... 191
- Figura 5.** Proceso de “simbolización” de un segmento de registro nocturno de SpO<sub>2</sub> dentro del contexto de la dinámica simbólica para un paciente representativo del grupo SAHOS moderado-severo (IAH  $\geq 5$  eventos/h). .... 193
- Figura 6.** Histograma normalizado (función de densidad de probabilidad) de las palabras formadas por 3 símbolos derivadas de la dinámica simbólica para los niños con IAH  $< 5$  eventos/h (azul) y los niños con SAHOS moderado-severo (naranja) ..... 194



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas y clínicas de la muestra reclutada en el CCHC empleando 3 umbrales diagnósticos comunes en el SAHOS infantil en función del IAH: 1, 3 y 5 eventos/h. ....	48
<b>Tabla 2.</b> Características demográficas y clínicas de la muestra reclutada en el HUBU. ....	48
<b>Tabla 3.</b> Características demográficas y clínicas de los niños participantes en el BCCH y división en grupos empleando un punto de corte de diagnóstico de 5 eventos/h. ....	49
<b>Tabla 4.</b> Características óptimas seleccionadas automáticamente mediante FCBF bajo un procedimiento de <i>bootstrapping</i> y valores medianos en cada grupo (patológico vs. no patológico) empleando los umbrales de diagnóstico típicos del SAHOS. ....	186
<b>Tabla 5.</b> Métricas de rendimiento diagnóstico de cada modelo óptimo de clasificación binaria e ID3 para cada punto de corte de diagnóstico de SAHOS infantil. ....	187
<b>Tabla 6.</b> Análisis descriptivo (mediana y rango intercuartil) de cada característica derivada de la curva MSE para cada grupo diagnóstico bajo estudio. ....	189
<b>Tabla 7.</b> Rendimiento diagnóstico derivado de un procedimiento de <i>bootstrapping</i> para los índices clásicos de oximetría. ....	189
<b>Tabla 8.</b> Rendimiento diagnóstico individual derivado de un procedimiento de <i>bootstrap</i> para cada una de las características extraídas de la curva MSE de las señales de oximetría nocturna. ....	190
<b>Tabla 9.</b> Rendimiento diagnóstico resultado de un proceso de <i>bootstrap</i> para los modelos RL diseñados con los diferentes subconjuntos de características bajo estudio para el diagnóstico de SAHOS empleando un punto de corte de 3 eventos/h. ....	191
<b>Tabla 10.</b> Análisis descriptivo de los índices clásicos de SpO <sub>2</sub> procedentes de la oximetría nocturna adquirida mediante el <i>Phone Oximeter</i> . ....	193
<b>Tabla 11.</b> Análisis descriptivo de los momentos estadísticos de orden 1 a 4 derivados de la oximetría nocturna adquirida mediante el <i>Phone Oximeter</i> . ....	193

<b>Tabla 12.</b> Análisis descriptivo de las características no lineales derivadas del histograma de palabras construido bajo el marco de la dinámica simbólica aplicado a la oximetría nocturna adquirida mediante el <i>Phone Oximeter</i> . .....	194
<b>Tabla 13.</b> Variables que componen el subconjunto óptimo de características procedentes de un proceso de selección hacia adelante mediante RL (FSLR) y <i>bootstrap</i> (1000 repeticiones). .....	195
<b>Tabla 14.</b> Capacidad diagnóstica de cada subconjunto de características individual empleando modelos de RL para detectar SAHOS infantil moderado-a-severo.....	196
<b>Tabla 15.</b> Rendimiento diagnóstico de los modelos RL compuestos por la combinación (incorporación en orden creciente según su rendimiento individual) de los diferentes subconjuntos de características de oximetría bajo estudio. ....	197
<b>Tabla 16.</b> Estudios basados en el análisis automático de la oximetría nocturna para la detección de SAHOS pediátrico.....	198
<b>Tabla 17.</b> Resumen del estado del arte de los estudios basados en el análisis visual o semi-automático de la oximetría nocturna para la detección de SAHOS pediátrico. ....	207
<b>Tabla 18.</b> Resumen del estado del arte de los estudios basados en el análisis automático de la oximetría nocturna para la detección de SAHOS pediátrico.....	208



## ABREVIATURAS

AASM: Academia Americana de Medicina del Sueño.

Acc: Precisión.

AP: Amplitud de pico.

ApEn: Entropía aproximada (*approximate entropy*).

AUC: Área bajo la curva ROC (*area under the curve*).

CCI: Coeficiente de correlación intraclase.

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

CRF: Capacidad residual funcional.

CTM: Medida de la Tendencia Central (*central tendency measure*).

CT90: Tiempo de sueño con saturación de oxihemoglobina inferior al 90%.

CT95: Tiempo de sueño con saturación de oxihemoglobina inferior al 95%.

DFA: *Detrended fluctuation analysis*.

ECG: Electrocardiograma.

ERM: Expansión rápida maxilar.

ESS: Escala de Somnolencia de Epworth (*Epworth sleepiness scale*).

FCBF: *Fast correlation-based filter*.

FM: Frecuencia mediana.

FSLR: *Forward stepwise logistic regression*.

GAs: Algoritmos genéticos (*genetic algorithms*).

HRV: Variabilidad de la frecuencia cardiaca (*heart rate variability*).

IAH: Índice de apnea-hipopnea.

IAHo: Índice de apnea-hipopnea obstructivo.

IAR: Índice de alteración respiratoria.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

ID: Índice de desaturación.

ID2: Índice de desaturación del 2%.

ID3: Índice de desaturación del 3%.

ID4: Índice de desaturación del 4%.

IMC: Índice de masa corporal.

IL-6: Interleukina 6.

IQR: Rango intercuartil (*interquartile range*).

LDA: Análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis*).

Lpm: Latidos por minuto.

LR: Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*).

LZC: Complejidad de Lempel–Ziv (*Lempel-Ziv complexity*).

MLP: Perceptrón multicapa (*multilayer perceptron*).

MOS: Puntuación de McGill de oximetría (*McGill oximetry score*).

MSE: Entropía de múltiples escalas (*multiscale entropy*).

NPV: Valor predictivo negativo (*negative predictive value*).

OR: *Odds ratio*.

PaCO<sub>2</sub>: Presión arterial de dióxido de carbono.

PCR: Proteína C reactiva.

POW: pulsera de pulsioximetría (*pulse oximetry watch*).

PPG: Fotopletismografía.

PPV: Valor predictivo positivo (*positive predictive ratio*).

PR: Poligrafía respiratoria.

P<sub>R</sub>: Potencia relativa en la banda de frecuencias de interés.

PRV: Variabilidad de la frecuencia de pulso (*pulse rate variability*).

PSD: Densidad espectral de potencia (*power spectral density*).

PSG: Polisomnografía.

PSQ: *Pediatric Sleep Questionnaire*.

$P_T$ : Potencia total de la señal.

QDA: Análisis discriminante cuadrático (*quadratic discriminant analysis*).

RERA: evento respiratorio relacionado con arousal.

RL: Regresión logística.

ROC: *Receiver operating characteristics*.

RRV: Variabilidad de la frecuencia respiratoria (*respiratory rate variability*).

SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

SampEn: Entropía Muestral (*sample entropy*).

SpO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno en sangre.

Sat<sub>MIN</sub>: Saturación de oxígeno mínima.

Sat<sub>AVG</sub>: Saturación de oxígeno media.

SCR: *Sleep Clinical Record*.

Se: Sensibilidad.

SE : Entropía espectral de Shannon (*Shannon spectral entropy*).

Sp: Especificidad.

SU: *Symmetrical uncertainty*.

SVM: Máquina vector soporte (*support vector machine*).

SymbEn: Entropía de símbolos (*symbolic entropy*).

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.

TRS: Trastornos respiratorios del sueño.

TST: Tiempo total de sueño (*total sleep time*).

VAS: Vía aérea superior.



# 1. ANTECEDENTES

## 1.1. Introducción

En la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3), la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) agrupa los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en cuatro categorías [1]: síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) del adulto y del niño; síndrome de apnea del sueño central; trastornos del sueño relacionados con la hipoventilación y trastornos del sueño relacionados con la hipoxemia. Todos ellos están caracterizados por la presencia de alteraciones de la respiración durante el sueño [2].

El SAHOS infantil fue descrito inicialmente en 1976 por Guilleminault *et al* [3]. Es una patología frecuente, aunque infradiagnosticada, que se define como un trastorno de la respiración durante el sueño caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la VAS (hipopnea) y/o una obstrucción intermitente completa de la VAS (apnea) que altera la ventilación normal del niño mientras duerme y sus patrones de sueño [1]. Es una alteración fisiopatológica compleja y multifactorial, con las subsecuentes desaturaciones de la oxihemoglobina, episodios transitorios de hipercapnia, aumento del trabajo respiratorio y cambios en las presiones intratorácicas, provocando despertares subcorticales o corticales. Este ciclo se repite a lo largo de la noche, de forma recurrente, fragmentando el sueño y

produciendo un sueño no reparador [4], además de provocar consecuencias metabólicas, cardiovasculares, neurocognitivas, inflamatorias, conductuales y falta de desarrollo estaturoponderal [1,5,6]. Estas consecuencias conducen a un empeoramiento del estado de salud en términos generales, disminución de calidad de vida y alto impacto sociosanitario en la población pediátrica [2,5-9]. En la actualidad se considera una enfermedad multisistémica, expresión de un complejo interjuego entre vías inflamatorias y oxidativas [10].

La causa más frecuente del SAHOS es la hipertrofia adenoamigdalares, pero con el aumento de obesidad en la población infantil se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad en niños obesos. Los síntomas son escasos, difieren de los adultos y requieren de un alto nivel de sospecha, siendo los más frecuentes el ronquido habitual nocturno, alteración del sueño y/o problemas de comportamiento [2]. El SAHOS en la edad pediátrica no sólo es un problema de salud, sino que también puede ocasionar una morbilidad significativa. Estas consecuencias adversas junto con una mayor utilización de recursos sanitarios y los costes asociados que genera [11], han llevado a realizar varias declaraciones de consenso y guías de diagnóstico de SAHOS [8,12,13], ya que la detección precoz es esencial para iniciar un tratamiento adecuado [14].

El diagnóstico de los TRS en la infancia requiere la realización de una polisomnografía (PSG) o poligrafía respiratoria (PR) nocturna, que permita el diagnóstico y un adecuado abordaje terapéutico [2]. No obstante, se trata de técnicas costosas y complejas que producen molestias a los niños y requieren de personal cualificado para su realización e interpretación. Por ello, en los últimos años, se están desarrollando metodologías diagnósticas más simplificadas, principalmente domiciliarias, que ayuden a hacer una detección precoz de esta enfermedad.

El tratamiento de elección del SAHOS infantil es la adenoamigdalectomía [2,15]. Sin embargo, existen otras opciones de tratamiento que ayudan al control y seguimiento de la enfermedad [2,12]. Tanto su manejo diagnóstico como terapéutico es claramente multidisciplinar, ya que diferentes especialistas como pediatras, otorrinolaringólogos, neumólogos y neurofisiólogos están implicados en el proceso asistencial de los niños afectados de trastornos respiratorios relacionados con el sueño [12].

## 1.2. Prevalencia

El SAHOS es una enfermedad frecuente. Las estimaciones de prevalencia varían dependiendo de las poblaciones estudiadas y de los criterios diagnósticos, pero oscila entre el 1 y el 5% de la población pediátrica [6], con un pico entre los 2 y los 8 años de edad [4,8]. En el caso concreto de la población general infantil obesa, el grupo de Álvarez-Alonso *et al* [16] registró en el estudio NANOS una prevalencia de SAHOS que asciende a valores entre el 21.5% y el 39.5% según el tipo de indicador usado. Factores como el rápido incremento de la obesidad en niños han provocado una variación del fenotipo clínico de estos pacientes, similar al del adulto.

En el contexto infantil, muchos estudios han demostrado que esta enfermedad se asocia con una importante morbilidad, estando sin embargo infradiagnosticada [17] y, por tanto, sin tratamiento oportuno, lo que contribuye a aumentar los costes económicos directos e indirectos [11]. A pesar de estos hechos, frecuentemente se presta poca atención a los TRS por parte de los profesionales médicos [18]. De hecho, menos de un 30% realizan de forma rutinaria una evaluación del ronquido en niños en edad escolar y adolescentes [19].

## 1.3. Fisiopatología y factores de riesgo

El SAHOS es una alteración fisiopatológica compleja y multifactorial. Se produce por la obstrucción recurrente total (apnea) o parcial (hipopnea) de la VAS durante el sueño [20]. Como consecuencia, se produce una disminución o ausencia del flujo aéreo oronasal, lo que conlleva a una desaturación de la oxihemoglobina (hipoxia), hipercapnia y cambios en la mecánica torácica. A nivel del sistema nervioso central la combinación de hipoxia e hipercapnia produce *arousals* (microdespertares transitorios) o despertares completos, responsables de la fragmentación y alteración de la arquitectura del sueño [6]. En el SAHOS infantil, a diferencia del adulto, la hipopnea predomina sobre la apnea.

La presencia de hipoxia intermitente, cambios de presión intratorácica, hipoventilación alveolar y fragmentación del sueño ligada al fenómeno de apneas o hipopneas obstructivas parecen producir una activación de una respuesta inflamatoria sistémica con la activación de múltiples vías biológicas, como la del estrés oxidativo [10] y la de regulación de la homeostasis lipídica, relacionándose con consecuencias metabólicas,

cardiovasculares, neurocognitivas, conductuales y falta de desarrollo estaturoponderal [2,5,6].

La causa más frecuente de SAHOS en la infancia es la hipertrofia adenoamigdalal [2], siendo la razón más frecuente del fenotipo clásico. No obstante, su patogenia es un proceso dinámico y es la conjunción de factores anatómicos y funcionales lo que lleva a un desequilibrio y colapso de la VAS [2]. La segunda causa más frecuente de SAHOS en niños es la obesidad, ya que se ha producido un gran aumento de población infantil obesa en las últimas dos décadas [21]. Además, varios estudios han encontrado agregación familiar de SAHOS independientemente del peso, índice de masa corporal (IMC) o circunferencia del cuello, por lo que influyen también factores genéticos [22].

Por tanto, los factores fisiopatológicos involucrados en el SAHOS [23] pueden dividirse, de manera arbitraria, en los siguientes grupos:

- Factores anatómicos: reducen la eficacia del calibre de las vías respiratorias. Se observan en las siguientes entidades:
  - *Síndromes craneofaciales, polimalformativos* [21]:
    - Síndrome de Treacher Collins.
    - Síndrome de Crouzon.
    - Síndrome de Apert.
    - Síndrome de Pierre-Robin.
    - Síndrome de Prader-Willi.
    - Acondroplasia.
    - Parálisis cerebral.
    - Mielomeningocele.
    - Trisomía 21.
    - Mucopolisacaridosis.
    - Fibrosis quística.
  - *Alteraciones anatómicas*
    - Micrognatia.
    - Retrognatia.
    - Macroglosia.
    - Alteraciones óseas del paladar.
    - Hipertrofia de cornetes; pólipos nasales; desviación del tabique nasal.
    - Anquilosis temporomandibular.



- *Depósito graso en la hipofaringe*, de especial interés en los últimos años dado el incremento de obesidad infantil. Los niños obesos presentan un menor espacio faríngeo debido a depósitos grasos parafaríngeos que, añadido al aumento de grasa abdominal, puede contribuir a disminuir la capacidad residual funcional (CRF) y limitar la movilidad del diafragma, junto con los depósitos de grasa torácicos que ocasionan disminución de la “*compliance*” pulmonar.
- *Hipertrofia de tejido linfoide* (principalmente, adenoides y amígdalas). Recientemente, se ha objetivado mayor crecimiento de tejido linfoide en otros nodos linfáticos, sugiriendo participación de inflamación e infecciones recurrentes o crónicas a distintos niveles de la VAS (nariz, senos paranasales, oído medio) [24]. El período de mayor crecimiento es durante los primeros 6 años de edad [21].
- *Etnia*. Autores como Rosen *et al* [25] han objetivado que la raza negra es factor de riesgo de SAHOS.

No obstante, los factores anatómicos no explican del todo el SAHOS infantil, ya que el índice de apnea-hipopnea (IAH) no se correlaciona con el volumen de las vías respiratorias [26] y la correlación entre el IAH y el tamaño adenoamigdalario es débil, aunque estadísticamente significativa, lo que sugiere que existen otros factores en la fisiopatología del SAHOS pediátrico [27,28].

- Factores dinámicos: provocan una mayor colapsabilidad de la VAS:
  - *Inflamación de la VAS*: se observa una activación y perpetuación de la respuesta inflamatoria sistémica [10] de citosinas proinflamatorias. Debido a ello, es factor de riesgo de SAHOS el asma bronquial.
  - *Laringomalacia, hipotonía faríngea relacionada con el sueño REM, reflujo gastroesofágico, prematuridad*.
  - *Alteración de los reflejos neurales implicados en el control respiratorio de los músculos de la VAS*. Aparecen en trastornos neuromusculares, miopatías.

La conjunción de todas estas variables sería la responsable de una combinación de síntomas, en la que no sólo influiría la susceptibilidad individual y genética, sino también las condiciones medioambientales y el estilo de vida [23].

En base a lo descrito previamente, se ha establecido una clasificación fenotípica del SAHOS [21]:

- Tipo I: Marcada hipertrofia adenoamigdalares en ausencia de obesidad.
- Tipo II: Obesidad con moderada o leve hipertrofia adenoamigdalares.
- Tipo III: Alteraciones craneofaciales y enfermedad neuromuscular.
- Tipo IV: Mala oclusión dental.

## 1.4. Clínica

Los síntomas característicos del SAHOS en los niños son escasos, difieren de los adultos y requieren un alto nivel de sospecha, por lo que es de utilidad el empleo de cuestionarios con objeto de favorecer el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son principalmente nocturnas. En el niño con SAHOS se producen múltiples *arousals* corticales con eventuales despertares posteriores. Dicha fragmentación del sueño altera la correcta arquitectura de éste, impidiendo un descanso reparador, motivo por el cual el niño puede presentar también diferentes síntomas diurnos, aunque son menos frecuentes que los síntomas nocturnos [2,28]. A continuación, se enumeran las principales manifestaciones clínicas [2,28]:

- Manifestaciones clínicas nocturnas
  - Ronquido continuo, no sólo en agudización (en el 95% de casos).
  - Pausas respiratorias observadas (en el 92% de casos).
  - Respiración ruidosa (en el 95% de casos).
  - Respiración bucal.
  - Respiración dificultosa o paradójica.
  - Aumento del esfuerzo respiratorio observándose retracción supraesternal e intercostal.
  - Sudoración nocturna excesiva (en el 74% de casos).
  - Posturas anómalas para dormir, por ejemplo, hiperextensión del cuello, posición prona con las rodillas debajo del tórax, posición semisentado con frecuentes movimientos.
  - Sueño inquieto nocturno, intranquilo.
  - Cianosis.
  - Enuresis nocturna (en el 30% de casos).

- Manifestaciones clínicas diurnas
  - Respiración bucal diurna, voz nasal, facies adenoidea.
  - Hipertrofia amigdalár.
  - Dismorfias faciales (retrognatia, micrognatia, macroglosia, hipoplasia medio-facial).
  - Dificultad para despertar, cansancio al levantarse, cefaleas matutinas (por hipoventilación), somnolencia diurna (síntoma poco habitual que suele aparecer en los casos más graves y más frecuentemente en niños obesos).
  - Dificultad para concentrarse.
  - Alteraciones del comportamiento como hiperactividad, agresividad, irritabilidad y escaso rendimiento escolar.
  - Retraso del crecimiento y bajo desarrollo ponderoestatural.
  - Obesidad.
  - Refuerzo del segundo tono cardíaco.
  - Hipertensión arterial sistémica.
  - Presencia de síndrome metabólico.

De todos ellos, el síntoma clínico más frecuente en los niños es el ronquido [28], siendo el motivo inicial de consulta en la mayoría de los casos, aunque no todos los niños roncadores padecerán SAHOS [2]. La somnolencia diurna excesiva, en contraste con los adultos, no es un síntoma evidente en el SAHOS pediátrico. Sin embargo, sí se observan puntuaciones significativamente más altas en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) en comparación con los controles [29]. Destacar, además, que estos niños presentan una mayor incidencia de parasomnias, como sonambulismo o terrores nocturnos, entre otras [2].

## **1.5. Consecuencias**

La importancia del SAHOS infantil está relacionada con una morbilidad significativa, que resulta de la combinación de la activación de la cascada inflamatoria y la inducción de mecanismos de estrés oxidativo que, a su vez, conducen a lesión celular, disfunción, envejecimiento y diversas formas de muerte celular. Son los ciclos repetidos de hipoxia, reoxigenación y restauración de la ventilación durante los periodos de obstrucción de la VAS los que están implicados en la producción de estrés oxidativo e inflamación. Las complicaciones pueden incluir alteraciones del crecimiento, alteraciones neurocognitivas y

*cor pulmonale*, especialmente en casos graves [2,5]. Las consecuencias de la obstrucción de la VAS pueden ser inmediatas [2,5,28] o pueden aparecer a largo plazo [6,7,20]:

#### *Consecuencias inmediatas*

- Aumento del trabajo respiratorio.
- Hipoxemia intermitente.
- Fragmentación del sueño.
- Hipoventilación alveolar.

#### *Consecuencias a largo plazo*

- Retraso de crecimiento y desarrollo. Las alteraciones del crecimiento tienen un origen multifactorial: déficit de ingesta calórica, aumento del gasto energético secundario a un incremento del esfuerzo respiratorio nocturno o alteraciones en la liberación de la hormona de crecimiento, que tiene lugar durante las fases profundas de sueño [30].
- Alteraciones cardiovasculares [31]. Principalmente hipertensión arterial sistémica (secundaria al estrés oxidativo), hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* (secundarias a la vasoconstricción pulmonar que induce la hipoxia), resultante de la insuficiencia cardíaca derecha si se deja sin tratamiento, así como hipertrofia ventricular izquierda. Kheirandish-Gozal L *et al* [32] han demostrado que en los niños con SAHOS existe una disfunción endotelial, la cual es una anomalía preclínica vascular que precede al desarrollo de enfermedad vascular y aterosclerosis.
- Alteraciones del aprendizaje y del comportamiento con labilidad emocional [33], secundarias a la hipoxia intermitente, la cual tiene efectos deletéreos sobre las funciones neuronales e intelectuales. Se observa una disminución del rendimiento escolar, documentando mayores tasas de fracaso escolar [34].
- Alteraciones endocrino-metabólicas [35]. En los casos de obesidad hay asociación con el síndrome metabólico. Uno de los mecanismos por los cuales la obesidad se relaciona con morbilidad es la activación de las vías que conducen a la enfermedad metabólica, con participación de citoquinas proinflamatorias: interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y proteína C reactiva (PCR) [36].

Se considera necesaria la integración de obesidad, SAHOS, inflamación, interacción con el entorno, estilo de vida y polimorfismos genéticos en un modelo multifactorial que permita desarrollar algoritmos predictivos que ayuden a identificar los riesgos a corto y largo plazo para el desarrollo de morbilidad en los niños con obesidad y SAHOS. En la actualidad, también se especula con la relación que pueda existir entre algunos fenotipos de SAHOS en adultos y la persistencia de la apnea del sueño infantil [31].

Además, los niños que sufren esta enfermedad, presentan una mayor utilización de los servicios de salud, principalmente en lo relacionado con procesos infecciosos [37], registrándose más visitas al hospital, más visitas repetidas y costes de medicación más altos [37]. También se observa una reducción significativa de la utilización de servicios de salud y de costes totales anuales de atención de salud después del tratamiento con adenoamigdalectomía [11].

## **1.6. Diagnóstico**

Para realizar un diagnóstico de SAHOS en niños es indispensable mantener un alto nivel de sospecha clínica en las consultas de Pediatría General. Existen diferentes herramientas que se describen a continuación que pueden ayudar a verificar que el niño presenta dicha enfermedad.

### **1.6.1. Historia clínica**

Desde el punto de vista clínico, la evaluación de un niño con sospecha de SAHOS debería incluir una historia clínica y exploración completa, aunque ello no permite distinguir la presencia de síndrome de apnea del sueño por su baja sensibilidad. Los primeros autores en mostrar la incapacidad de discernir el SAHOS a través únicamente de la historia clínica fueron Carroll *et al* en 1995 [38]. En la historia y anamnesis del sueño se debería determinar la siguiente información [12]:

- Antecedentes familiares de SAHOS.
- Eventos relacionados con el sueño y la respiración del niño.
- Posición habitual durante el sueño.
- Somnolencia diurna excesiva.
- Aparición de mal rendimiento escolar o alteraciones conductuales.
- Enuresis nocturna.

Además, algunos síntomas incrementan la probabilidad de que un niño que ronca presente SAHOS [39]:

- Observación familiar de apnea (*odds ratio* (OR) 3.3).
- Respiración bucal diurna frecuente (OR 3.7).
- Preocupación paterna sobre la respiración del niño (OR 4.4).
- Dificultad respiratoria durante el sueño (OR 5.4).

### 1.6.2. Exploración física

Es variable, siendo necesarias las siguientes exploraciones [12]:

- *Anatomía craneofacial y de VAS*. Se valorará la existencia de hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalar (según el grado de Mallampati: grado I, II, III y IV) y retrognatia, entre otras posibles alteraciones. Es importante señalar que el grado de hipertrofia adenoamigdalar no está linealmente correlacionado con la presencia de SAHOS.
- *Exploración cardiopulmonar*. Descripción del patrón y frecuencia respiratoria, variabilidad de la frecuencia cardíaca, auscultación de un posible soplo sugestivo de regurgitación tricúspide. No obstante, en la mayoría de las situaciones, estos datos no son significativos.
- *Somatometría y, sobre todo, sus cambios recientes*. La población infantil obesa representa un grupo de riesgo especial.

La mayoría de los niños presentan sólo leve o moderado aumento del tamaño adenoamigdalar y no necesariamente muestran dificultades respiratorias durante la exploración. Por tanto, una exploración física normal no excluiría SAHOS. Apoyaría, entre otros, su diagnóstico [12]:

- Bajo desarrollo pondero-estatural.
- Obesidad.
- Hipertrofia amigdalar.
- Respiración bucal.
- Facies adenoidea.

En una revisión reciente, se ha señalado un valor predictivo positivo (PPV) del 65% para la historia y del 46% para la exploración física [8]. Hay autores que han comparado la expresión clínica y polisomnográfica del SAHOS en niños con hipertrofia amigdalar, frente

a los que tenían enfermedad concomitante. Es el caso de Llombart *et al* [40], quienes observaron que en el segundo grupo eran más frecuentes las alteraciones del macizo facial, la macroglosia, la dolicocefalia y la obesidad, con mayor hipoventilación nocturna, sin presentar diferencias en las variables neurofisiológicas ni en el índice de alteración respiratoria (IAR). No obstante, el grupo con hipertrofia adenoamigdalар tenía un mayor valor de saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), menor índice de desaturaciones por hora (ID) y menor porcentaje de tiempo de sueño con saturación de oxihemoglobina inferior al 90% (CT90). Además, la evolución clínica y poligráfica fue más favorable en el grupo con hipertrofia amigdalар, mientras que el segundo grupo precisó con mayor frecuencia, además de cirugía, tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o presión positiva binivel en la vía aérea. De forma similar, Wu *et al* [41] construyeron un modelo de regresión logística (RL) con variables de historia clínica, demográficas y otras variables relevantes, alcanzando una precisión diagnóstica del 78.2% en una población independiente de validación. Kljajic *et al* [42] estudiaron la estimación del IAH según parámetros clínicos, entre los que incluyeron el IMC, el tamaño adenoamigdalар y el Mallampati, aplicando regresión múltiple. Estos autores reportaron una buena correlación entre la escala de Mallampati y el IAH de la PSG, siendo ésta menor para el tamaño amigdalар.

### 1.6.3. Cuestionarios

Los cuestionarios específicos diseñados para aplicarlos ante la sospecha de SAHOS infantil son muy escasos. Esto es debido, principalmente, a que el impacto de esta enfermedad en la calidad de vida en los niños ha sido, en gran medida, subestimado. No obstante, en los últimos años ha habido un interés por utilizarlos [43], ya que son muy sencillos y han demostrado ser coste-efectivos [44]. Basados en la clínica, tratan de predecir la presencia de SAHOS, siendo utilizados más como herramienta de detección o despistaje que de diagnóstico definitivo, al mostrar una baja precisión diagnóstica (Acc) y una curva *receiver operating characteristics* (ROC) con área (AUC) en torno a 0.7-0.8 [45,46]. Aunque la PSG sería necesaria para el diagnóstico, sí es cierto que los síntomas obtenidos durante una visita también pueden ofrecer una visión complementaria de comorbilidad y de las respuestas a la cirugía [47]. Los cuestionarios más frecuentemente utilizados son:

- *Cuestionario de Chervin (Pediatric Sleep Questionnaire, PSQ)* [48]. Es uno de los más difundidos y utilizados, constanding de 22 preguntas. Ha sido traducido y validado en lengua española y es el referente en la sospecha de SAHOS para

niños entre 2 y 18 años de edad, según se acordó en el Consenso Nacional Español del síndrome de apnea del sueño [12]. Parece mostrar mejores resultados que otros cuestionarios publicados, con una sensibilidad (Se) del 85% y una especificidad (Sp) del 87% [48]. Refleja características de comportamiento, calidad de vida y somnolencia, pudiendo predecir la mejoría después de la adenoamigdalectomía. Recientemente, Bertran *et al* [49] han estudiado la precisión diagnóstica de la versión española del PSQ en niños roncadores, alcanzando una Se del 88% y una razón de verosimilitud negativa (LR-) de 0.26, por lo que concluyen que podría ser una adecuada herramienta para los médicos como ayuda en la toma de decisiones en niños roncadores. Ehsan *et al* [50] también han encontrado una correlación significativa entre el PSQ y el IAH de la PSG.

- *OSA-18*: Descrito en el año 2000 por Franco *et al* [51], sirve para evaluar 5 dimensiones: alteración del sueño, tolerancia física, problemas emocionales, limitación de actividades durante el día y preocupación del padre o cuidador. También se ha validado su versión traducida al español. Sin embargo, Ishman *et al* [52] han concluido recientemente que este cuestionario, en comparación con la PSG estándar, presenta una sensibilidad y un valor predictivo negativo (NPV) extremadamente bajos para niños de cualquier raza, lo que sugiere que no es suficientemente sensible para detectar esta enfermedad ni suficientemente específico para descartarla, siendo un indicador de calidad de vida y no un sustituto fiable de la PSG.
- *OSD-6*: descrito por De Serres *et al* también en el año 2000 [53], está compuesto por seis dominios, relacionados con el sufrimiento físico, la alteración del sueño, dificultades en el habla y la deglución, sufrimiento emocional, limitación de actividad y nivel de preocupación del cuidador en relación con la enfermedad del paciente y los síntomas. También se ha validado su versión en el idioma español.

Utilizados en combinación con la exploración física, los cuestionarios han demostrado mejorar el rendimiento diagnóstico comparándolo con el uso únicamente de la sintomatología, alcanzando una Se del 96.05%, un LR+ de 2.91 y un LR- de 0.06 [54].

También se ha analizado su utilidad para predecir la gravedad del SAHOS. En este aspecto, en el estudio CHAT desarrollado y finalizado recientemente por Mitchell *et al* [55],



se concluye que los datos demográficos, la exploración física y los cuestionarios no discriminan de forma contundente los niveles de gravedad del síndrome de apnea del sueño. Por tanto, son necesarios más estudios realizados en grandes poblaciones para poder demostrar el verdadero potencial de los cuestionarios.

#### **1.6.4. Pruebas complementarias**

A continuación, se enumeran y describen brevemente las principales pruebas complementarias:

- *Radiografía lateral de faringe*, siendo su utilidad muy controvertida [12].
- *Vídeo domiciliario*. Consiste en la observación del esfuerzo respiratorio nocturno, pudiendo aportar información importante sobre el padecimiento de la enfermedad [12].
- *Nasofibroscofia con endoscopio flexible*. Esta prueba permite valorar la permeabilidad de las fosas nasales, la presencia de hipertrofia adenoidea, la permeabilidad de las coanas y la presencia de alteraciones laríngeas [56].

#### **1.6.5. Estudios de sueño**

##### *1.6.5.1. Polisomnografía nocturna*

La PSG es el método diagnóstico de elección de SAHOS infantil [2,15,57,58]. Dada la edad de los pacientes, requiere un entorno específico adecuado y adaptarse al horario del niño, requiriendo personal entrenado tanto en la realización de la técnica como en su interpretación [2,5,12,59-61]. Es una prueba que proporciona una evaluación objetiva y cuantitativa de las alteraciones en los parámetros respiratorios y los patrones de sueño, permitiendo estratificar el grado de severidad de la enfermedad y facilitar su tratamiento clínico.

Consiste en el registro continuo y supervisado del estado de vigilia y de sueño espontáneo, no inducido farmacológicamente, mediante la medición simultánea de variables neurofisiológicas y variables cardiorrespiratorias que proporcionan información sobre *arousals*, eventos respiratorios, esfuerzo toracoabdominal, intercambio gaseoso, frecuencia cardíaca y posición corporal, entre otros. Además, incluye registro con vídeo. A continuación, se enumeran las señales registradas durante un estudio de PSG [62]:

- **Variables neurofisiológicas** (permiten la valoración de los estadios y la arquitectura del sueño):
  - Electroencefalograma.
  - Electrooculograma.
  - Electromiograma tibial y submentoniano.
- **Variables cardiorrespiratorias** (permiten la valoración y la clasificación de los eventos respiratorios):
  - Flujo oronasal, mediante termosensores (termistor) y/o cánulas nasales.
  - Esfuerzo respiratorio, mediante bandas piezoeléctricas torácicas y abdominales o pletismografía de impedancia.
  - Valoración del intercambio gaseoso: SpO<sub>2</sub> por pulsioximetría y medida del dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) espirado o transcutáneo mediante capnografía.
  - Frecuencia y ritmo cardiaco mediante electrocardiograma.
  - Ronquido.
  - Posición corporal.

La codificación de la PSG en los niños difiere de los adultos [57]. Además, requiere el registro de CO<sub>2</sub> transcutáneo o CO<sub>2</sub> tele-espiratorio ya que pausas respiratorias cortas pueden producir descensos de la SpO<sub>2</sub> y aumentos de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>).

Los criterios de estadificación de sueño de Rechtschaffen y Kales son inicialmente propuestos en 1968 siendo utilizados como herramienta de lectura de las fases de sueño en individuos adultos [63]. En el año 2006, se publican los valores polisomnográficos de referencia para niños [64] y, en 2007, la AASM [57] publica los criterios para la identificación de apneas y su clasificación, la identificación de hipopneas, de limitaciones al flujo, de hipoventilación nocturna y de respiración periódica en niños. Estos criterios son revisados en 2012 por la AASM [62], los cuales se describen a continuación:

- Apnea obstructiva
  - Duración del evento equivalente a al menos dos ciclos respiratorios.
  - El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termistor  $\geq 90\%$  durante  $>90\%$  del total del evento, comparada con el nivel basal.
  - Persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el período de descenso del flujo oronasal.

- Duración: desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la primera respiración que recupera el nivel basal.
- Apnea central
  - El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termistor  $\geq 90\%$  durante  $>90\%$  del total del evento, comparada con el nivel basal.
  - Ausencia de esfuerzo inspiratorio durante todo el evento y uno de los siguientes criterios:
    - Duración del evento durante al menos 20 segundos.
    - Duración del evento al menos el tiempo equivalente a 2 ciclos respiratorios asociado con arousal y/o desaturación  $\geq 3\%$ .
    - El evento se asocia con una disminución de la frecuencia cardiaca de menos de 50 latidos por minuto (lpm) durante al menos 5 segundos o menos de 60 lpm durante 15 segundos (sólo para niños menores de 1 año).
  - Duración: desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la primera respiración que recupera el nivel basal.
- Apnea mixta
  - Duración del evento equivalente a al menos dos ciclos respiratorios.
  - El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termistor  $\geq 90\%$  durante  $>90\%$  del total del evento, comparada con el nivel basal.
  - Ausencia de esfuerzo inspiratorio durante una parte del evento y presencia de esfuerzo inspiratorio en otra parte del evento sin importar qué parte empieza primero.
  - Duración: desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la primera respiración que recupera el nivel basal.
- Hipopnea
  - Duración del evento equivalente a al menos dos ciclos respiratorios.
  - Descenso en la amplitud de la señal de la cánula nasal o de señal alternativa  $\geq 30\%$  comparada con la amplitud basal.
  - La caída en la amplitud de la cánula nasal debe durar  $\geq 90\%$  de todo el evento respiratorio comparado con la amplitud precedente del evento.
  - El evento está asociado con un arousal y/o desaturación  $\geq 3\%$ .

Las hipopneas se clasifican en:

- Obstructiva, si se observa alguno de los siguientes criterios:
  - Ronquido durante el evento.
  - Incremento del aplanamiento inspiratorio de la señal de la cánula nasal comparada con la amplitud basal.
  - Movimientos toracoabdominales paradójicos durante el evento que no aparecen en la respiración previa al evento.
- Central, si no se observa ninguno de los siguientes criterios:
  - Ronquido durante el evento.
  - Incremento del aplanamiento inspiratorio de la señal de la cánula nasal comparada con la amplitud basal.
  - Movimientos toracoabdominales paradójicos durante el evento que no aparecen en la respiración previa al evento.
- Evento respiratorio relacionado con arousal (RERA). Se caracteriza por:
  - Aumento progresivo del esfuerzo respiratorio, aplanamiento inspiratorio de la señal de la cánula nasal, ronquido, elevación de CO<sub>2</sub> end-tidal o transcutáneo seguido de un arousal, sin cumplir criterios de apnea o hipopnea.
  - La duración del evento debe ser al menos el tiempo equivalente a dos ciclos respiratorios.
- Hipoventilación: CO<sub>2</sub> >50 mmHg durante >25% del tiempo total de sueño (TST), medido por CO<sub>2</sub> end-tidal o CO<sub>2</sub> transcutáneo.
- Respiración periódica: Presencia de >3 episodios de apneas centrales de al menos >3 segundos de duración separadas por menos de 20 segundos de respiración normal.

A continuación, se describen los valores polisomnográficos normales según el Documento de Consenso del SAHOS en niños [12]:

- TST:  $\geq 6$  horas.
- Eficiencia del sueño:  $\geq 85\%$ .
- Sueño REM: 15–30% del TST.
- Sueño onda lenta: 10–40% del TST.
- IAH: <1 evento/h.
- SpO<sub>2</sub> media:  $\geq 92\%$ .

- Índice de desaturación del 4% (ID4):  $\leq 1.4$ .

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño considera, por consenso, el diagnóstico de SAHOS en niños cuando hay uno o más eventos respiratorios por hora de sueño [61]. En España, el Grupo Español de Sueño ya publicó, en el año 2005, el Documento de Consenso Nacional estableciendo los criterios diagnósticos de SAHOS en niños [15,58] y se aceptó un índice de apneas-hipopneas obstructivas (IAHo) entre 1 y 3 eventos/h como punto de corte de normalidad [15]. Actualmente, es necesaria la valoración de los eventos respiratorios, apneas, hipopneas y RERAs definidos según la AASM [62] para la indicación del tratamiento. En relación con la gravedad del SAHOS, según la PSG, ésta se clasifica en [60]:

- SAHOS leve:  $1 \leq \text{IAH} < 5$  eventos/h.
- SAHOS moderado:  $5 \leq \text{IAH} < 10$  eventos/h.
- SAHOS grave:  $\text{IAH} \geq 10$  eventos/h.

En un análisis sistemático de la literatura acerca de la validez, fiabilidad y utilidad clínica de la PSG [65], para la caracterización de la respiración durante el sueño en los niños, se concluye que ésta es una metodología clínicamente útil en el diagnóstico y abordaje de los TRS, requiriéndose para su confirmación, la integración de los hallazgos polisomnográficos con la valoración clínica. De hecho, en el Documento de Consenso Español del SAHOS en niños, revisado en 2011 [12,66], en el cual se recoge una estrategia diagnóstico-terapéutica, se tiene en cuenta no sólo los valores de PSG, si no también, la clínica y comorbilidad o consecuencias demostradas del SAHOS.

### *Limitaciones de la PSG*

Uno de los problemas que surge ante la realización de la PSG hospitalaria, es que el niño tiene que dormir en la Unidad de Sueño, fuera de su entorno habitual. Para evitar este inconveniente, hay autores que han analizado la validez de la PSG realizada en el propio domicilio del paciente [67]. En esta línea de investigación, Brockmann *et al* [68] han señalado que los registros realizados mediante PSG domiciliaria fueron válidos en el 93% de los niños, no reportando diferencias entre la PSG hospitalaria y la PSG domiciliaria.

No obstante, es necesario buscar técnicas diagnósticas alternativas a la PSG, debido a que ésta es una metodología compleja, particularmente intrusiva para los niños, costosa y que no se encuentra al alcance de todos los centros. De hecho, en el documento de Consenso

Español [12] se indica que los objetivos a corto plazo en cuanto al diagnóstico del SAHOS pediátrico deberían ser, entre otros, incrementar el poder de sospecha diagnóstica en asistencia primaria, facilitando métodos de cribado y aproximación diagnóstica. En este Consenso, se reconoce el interés en el desarrollo de herramientas más simples, quedando reservadas las técnicas más complejas y/o costosas para aquellos en que las más sencillas no aporten un diagnóstico de certeza o para aquellos en los que puedan condicionar la terapia como, por ejemplo, la ventilación no invasiva frente al tratamiento quirúrgico [12]. De esta forma, los autores que desarrollan este consenso proponen analizar la metodología diagnóstica del SAHOS en dos compartimentos teóricos, el correspondiente a Atención Primaria y el correspondiente a asistencia hospitalaria [12], superponiéndose y complementándose en muchas ocasiones ambos estratos.

#### 1.6.5.2. Poligrafía respiratoria nocturna

Los sistemas portátiles de PR, son dispositivos más sencillos, diseñados inicialmente para su utilización en el domicilio del paciente, por lo que son técnicas no vigiladas que no permiten intervención durante su realización. Típicamente, incluyen la medida de variables cardiorrespiratorias, pero no de variables neurofisiológicas. A continuación, se enumeran las señales registradas en una PR:

- Flujo oronasal: medido con termistor y/o cánula nasal.
- Esfuerzo respiratorio: torácico y/o abdominal.
- SpO<sub>2</sub> y frecuencia cardiaca mediante pulsioximetría.
- Posición corporal.
- Ronquido.

Los criterios de análisis de los registros deberán ser los mismos en todos los polígrafos en cuanto a las variables recogidas y siguiendo los criterios de la AASM [62].

La limitación principal de la PR es su carencia de señales neurofisiológicas, por lo que no permite conocer la estructura del sueño, la diferenciación entre el sueño y vigilia o la identificación de hipopneas asociadas con *arousals*. Por ello, es importante conocer su principal indicación: estudio de pacientes con alta o baja probabilidad de padecer SAHOS. Los pacientes con probabilidad media y aquellos con comorbilidad asociada deberán realizarse una PSG completa, al igual que aquellos con resultados negativos en la PR pero con alta sospecha clínica de padecer la enfermedad [12].

En el año 2008, Alonso-Álvarez *et al* [69] validaron la PR en un estudio realizado a 53 niños con sospecha clínica de SAHOS, a los cuales se les realizó simultáneamente PSG y PR en el laboratorio de sueño. Consideraron diagnóstico de SAHOS un IAHO  $\geq 3$  eventos/h en PSG y un IAR  $\geq 3$  eventos/h en PR, obteniéndose una Acc del 84.9% con un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0.894 (intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0.824 - 0.937,  $p < 0.001$ ). También se valoraron como puntos de corte diagnóstico de SAHOS los valores de IAHO  $\geq 1$ ,  $\geq 3$  y  $\geq 5$  eventos/h, calculándose las curvas ROC para cada uno de ellos, siendo 4.6 el mejor IAR para los tres valores de IAHO considerados, con un AUC superior al 85% y una Sp del 91.7%, lo que permitiría descartar los casos falsos positivos. Por tanto, estos autores concluyen que la PR hospitalaria es una alternativa válida para el diagnóstico del SAHOS en el niño. No obstante, el inconveniente sigue siendo la necesidad de realizar el registro en un medio hospitalario, con los gastos y la generación de estrés que ello supone para el niño y para su familia.

Para evitar esta desventaja, más recientemente (2015), Alonso-Álvarez *et al* [70] estudiaron la validez de la PR domiciliaria en el diagnóstico del SAHOS infantil, realizando un estudio comparativo entre la PR en el domicilio y la PR realizada en el laboratorio de sueño de forma simultánea a la PSG, que fue la técnica considerada como *gold standard*. Estos autores encontraron muy buena concordancia entre ambas técnicas (PR en laboratorio y en domicilio), con un ICC  $> 0.80$ . Para un IAH  $\geq 3$  eventos/h respecto del TST en PSG, el punto de corte óptimo para la PR se estableció en  $\geq 5.6$  eventos/h, con una Se del 90.9% y una Sp del 94.1% [70]. En base a estos resultados, los autores concluyen que la PR domiciliaria emerge como una herramienta potencialmente útil para el diagnóstico de SAHOS en niños, requiriéndose, no obstante, más investigaciones para el diagnóstico de los casos leves.

Al comparar la PR domiciliaria con la PSG hospitalaria, algunos autores han observado, al igual que ocurre en el adulto, que hay una infraestimación significativa del IAH con la PR [71], lo cual es particularmente importante en niños con SAHOS leve-moderado ( $1 \leq \text{IAH} < 10$  eventos/h respecto al TST), ya que podría afectar en la toma de decisiones [70,72]. Abordando este mismo aspecto, un meta-análisis reciente sobre la PR domiciliaria en niños, mostró una Se del 76%, una Sp del 77% y un AUC de 0.88. Utilizando un punto de corte de IAH  $> 1$  evento/h, la Se fue del 88%, manteniéndose una Sp igual al 71%, concluyendo que la PR domiciliaria es una buena herramienta para predecir la presencia y la gravedad del SAHOS en niños, sobre todo en los casos de enfermedad leve-

a-moderada [73]. Scalzitti *et al* [71], no obstante, observaron también que con la PR domiciliaria (Embletta) se obtuvieron más fallos de captura de señal de SpO<sub>2</sub> con respecto a la PSG. Estos autores señalaron que la PR domiciliaria alcanzó una Se del 83% y Sp del 80% para un IAH >1 evento/h, siendo mejor en la segunda noche sobre todo en niños mayores de 6 años. Por tanto, podría ser útil para niños más mayores sin poder sustituir completamente a la PSG.

Además, se ha utilizado la PR como herramienta de seguimiento del SAHOS infantil [74], demostrando ser útil para el control de la eficacia del tratamiento quirúrgico (adenoamigdalectomía) y la detección de SAHOS residual en niños con hipertrofia-adenoamigdalares [75].

Por tanto, la PR realizada en el hospital ha demostrado ser un método válido para el diagnóstico de SAHOS pediátrico [70,74,76]. Además, la PR realizada en el propio domicilio del paciente se ha propuesto recientemente como una alternativa de bajo coste y válida cuando no hay disponibilidad de PSG [13,70]. Sin embargo, con la PR también se colocan varios sensores que miden flujo aéreo, movimientos respiratorios, posición del cuerpo, frecuencia cardíaca y SpO<sub>2</sub>, siendo todavía una herramienta molesta para lactantes y niños pequeños. Además, precisa de un análisis manual [77] realizado por técnicos o médicos especialistas en sueño que requiere tiempo para su interpretación, aunque es menor si se compara con la PSG.

Las evidencias científicas acumuladas por todas las investigaciones desarrolladas en el contexto de la efectividad de la PR, han supuesto el reconocimiento de las técnicas de poligrafía en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con SAHOS, incorporándose a Consensos Nacionales e Internacionales y contribuyendo a sustentar una práctica clínica ya muy extendida en algunas Unidades de Sueño o Servicios de Pediatría. La Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre Diagnóstico y Tratamiento del SAHS [66] reconoce la utilidad diagnóstica de la PR, siempre que sea realizada en Unidades de Sueño debidamente acreditadas y con polígrafos validados en población infantil. Igualmente, en el Documento de Consenso para Diagnóstico y Tratamiento del SAHS pediátrico [12], se acepta la PR como técnica de diagnóstico, pudiendo utilizarse en niños con sospecha de enfermedad y de esta forma disminuir el infradiagnóstico. No obstante, son necesarios estudios multicéntricos para valorar el rendimiento diagnóstico de esta metodología, sobre todo, a nivel domiciliario.



### 1.6.5.3. Oximetría Nocturna

En los últimos años ha habido un interés creciente por la oximetría nocturna debido a su gran disponibilidad universal y bajo coste, habiendo sido estudiada principalmente en adultos y, en menor medida, en niños. Su utilidad es mayor al permitir realizar el estudio en el domicilio, lugar donde el paciente duerme habitualmente.

Se trata de una técnica espectrofotométrica que utiliza las diferencias de absorción de la luz por diferentes tipos de hemoglobina. El principio de la oximetría se basa en la ley de Beer-Lambert, mediante la cual la concentración de un soluto disuelto en un solvente puede ser conocido mediante la determinación de la absorción de la luz. Cada forma de hemoglobina tiene su propio espectro de absorción [78,79].

Debido a su sencillez, es más económica que la PR [77]. No obstante, es una técnica que tiene sus limitaciones, ya que, al no disponer de señales de esfuerzo respiratorio (bandas torácicas y/o abdominales), no puede diferenciar entre episodios de apneas obstructivas, centrales y mixtas. De manera similar, hay enfermedades respiratorias, como las enfermedades neuromusculares, que podrían influir en el rendimiento de esta técnica, ya que pueden condicionar por sí mismas alteraciones en la señal de SpO<sub>2</sub> y no ser secundarias a eventos apneicos.

Su utilidad en el contexto del SAHOS infantil se debe a que, generalmente, los eventos respiratorios que aparecen en esta enfermedad se acompañan de desaturaciones. No obstante, no hay consenso en la definición del evento de desaturación y tampoco está claro cuál de los índices de desaturación es más útil, si el del 3% o el del 4%. En este contexto, Saito *et al* [80] y Scholle *et al* [81] han estudiado los valores normales de oximetría en niños, mostrando que el percentil 90 del índice de desaturación del 3% (ID3) fue de 2.2 eventos/h durante el segundo año de vida, menor de 1.2 eventos/h para una edad comprendida entre 2 y 10 años y menor de 0.5 eventos/h para niños de entre 11 y 18 años de edad. Uno de los principales problemas de la oximetría es que los valores más altos del índice de desaturación (ID) en niños sanos (dentro del límite de la normalidad), se superponen a los niños que tienen SAHOS leve, lo que reduce su precisión diagnóstica. Para superar este problema, se han utilizado *clusters* de eventos de desaturaciones [82-85]. En algunos estudios se propone considerar SAHOS si en los registros de oximetría nocturna con una duración de al menos 6 horas se observan al menos 3 *clusters* de eventos de desaturación y al menos 3 caídas de SpO<sub>2</sub> inferiores a 90% [82], desarrollándose la puntuación de McGill de oximetría (MOS) [83] y su implementación con ciertas modificaciones realizadas por otros autores [84].

A continuación, se analiza de forma exhaustiva el estado del arte de la utilidad de técnicas simplificadas como método de ayuda al diagnóstico del SAHOS infantil, prestando especial atención a los estudios centrados en el análisis automático de la señal de SpO<sub>2</sub> procedente de la oximetría nocturna.

## **1.7. Ayuda al diagnóstico del SAHOS infantil mediante técnicas simplificadas. Estado del arte.**

### **1.7.1. Oximetría nocturna**

Diferentes autores han mostrado interés en potenciar el valor de la oximetría nocturna. Esta metodología fue inicialmente propuesta como una herramienta de *screening* de SAHOS en niños sintomáticos, sobre todo ante casos más severos, al evidenciar eventos de desaturaciones de oxihemoglobina más frecuentes [20,82-84,86,87]. Nixon *et al* [83] demostraron que podría ser una técnica válida para estimar la severidad del SAHOS, permitiendo acortar los tiempos en el diagnóstico y tratamiento en pacientes con enfermedad más severa, siendo de ayuda a los clínicos para priorizar la adenoamigdalectomía y los cuidados perioperatorios [83].

Ya en el año 2000, Brouillette *et al* [82] señalaron que un gráfico de tendencia positiva de oximetría nocturna tenía un PPV del 97%, de manera que la oximetría podría ser una forma rápida y económica de identificar a los niños con una historia que sugiriera trastorno respiratorio del sueño, realizándose PSG sólo en aquellos casos que precisaran dilucidar el tipo y la gravedad de la enfermedad. Por otra parte, indicaron que un resultado negativo de la oximetría no podría utilizarse para descartar SAHOS [82].

En 2013, Velasco-Suárez *et al* [84] estudiaron la presencia de dos o más *clusters* de desaturaciones  $\geq 4\%$ , así como episodios de desaturaciones por debajo de 90%, mediante el análisis visual de los registros de oximetría nocturna, valorando el rendimiento diagnóstico de esta metodología frente a la PSG en 167 registros. Estos autores reportaron una Se del 86.6% y una Sp del 98.9% para esta técnica en la detección del SAHOS infantil [84].

De forma similar, Van Eyck *et al* [88] y Villa *et al* [89] también analizaron el rendimiento diagnóstico de *clusters* de desaturaciones en este contexto. En el estudio liderado por Van Eyck [88], se alcanzó una Acc entre el 68% y el 78% tomando un punto de corte de 2 eventos/h como umbral diagnóstico de SAHOS. Para mejorar el rendimiento

diagnóstico, Villa *et al* [89] combinaron *clusters* de desaturaciones con datos de la historia clínica, logrando una Acc del 85.8% y del 69.4% para los puntos de corte de 1 y 5 eventos/h, respectivamente.

Sahadan *et al* [90] analizaron las series temporales de frecuencia cardiaca procedente de la oximetría portátil no supervisada como herramienta de ayuda al diagnóstico de SAHOS infantil (IAH  $\geq 1$  evento/h). La mayor precisión diagnóstica se obtuvo al objetivarse un incremento de la frecuencia cardiaca de 15 latidos lpm (18% Se, 97% Sp).

Kirk *et al* [91] analizaron una población compuesta por 57 niños con sospecha de SAHOS y estudiaron la utilidad del ID4 procedente de la oximetría nocturna no supervisada como herramienta diagnóstica de esta enfermedad (se consideró SAHOS un IAH  $\geq 5$  eventos/h). El modelo propuesto alcanzó una Se del 66.7% y una Sp del 60.0% para un punto de corte de ID4  $\geq 5$  eventos/h.

En 2013, Tsai *et al* [86] reportaron que el ID podía ser una buena herramienta para predecir tanto la presencia como la severidad de SAHOS en niños. Para ello, estudiaron de forma retrospectiva a 148 niños, todos ellos roncadores con sospecha previa de esta enfermedad. El ID4 tuvo la mayor correlación con el IAH ( $r = 0.886$ ,  $p < 0.001$ ) y su punto de corte óptimo para predecir al menos SAHOS leve (IAH  $\geq 1$  eventos/h) fue 2.05 desaturaciones/h, alcanzando un PPV del 98.1%. Los puntos de corte óptimos para predecir SAHOS leve, moderado y severo fueron: 2.05 (Se 77.7%, Sp 88.9%), 3.50 (Se 83.8%, Sp 86.5%) y 4.15 (Se 89.1%, Sp 86.0%), respectivamente. Recientemente, Jing-Ru *et al* [92] analizaron la validez de una pulsera de pulsioximetría (*pulse oximetry watch*, POW) como herramienta diagnóstica de SAHOS pediátrico utilizando también el ID4. Para ello, se estudió una población compuesta por 32 niños roncadores. Se realizó una PSG hospitalaria y una oximetría portátil mediante el dispositivo POW de forma simultánea durante la misma noche. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el ID4 de la PSG y el ID4 obtenido del POW. Sin embargo, teniendo en cuenta los puntos de corte habituales en la clasificación de SAHOS leve (IAH  $\geq 1$ ), moderado (IAH  $\geq 5$ ) y severo (IAH  $\geq 10$ ), el ID4 derivado de la oximetría portátil mostró un bajo rendimiento diagnóstico, con una AUC  $< 0.80$  y sensibilidades  $< 65\%$ . El mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo para un punto de corte elevado (20 eventos/h), obteniendo una Se del 83.3%, Sp del 92.3% y AUC de 0.929.

De forma similar, también es reseñable el interés por diseñar una metodología que combine síntomas del paciente con el ID. En este contexto, Chang *et al* [20] analizaron una población compuesta por 141 niños en la que la media del ID4 en el grupo SAHOS fue

mayor de forma estadísticamente significativa con respecto al grupo no SAHOS. Además, la presencia de apnea observada durante el sueño fue un factor predictivo positivo independiente de SAHOS (Sp 95%, PPV 84% y LR+ 4.31). Estos autores, asimismo, observaron que la combinación del ID4 junto con la presencia de apnea observable durante el sueño, respiración bucal y sueño inquieto se correlacionó con el IAH, por lo que propusieron un interesante algoritmo de manejo según la puntuación obtenida conforme los niños presentaban las variables previamente mencionadas: (i) si se observaban apneas, se proponía directamente realizar PSG para obtener un diagnóstico definitivo y pautar el tratamiento más adecuado; (ii) si no se objetivaban apneas, se asignaba la siguiente puntuación: respiración bucal: 1 punto; sueño inquieto: 1 punto;  $1 \leq \text{ID4} < 3$ : 1 punto;  $\text{ID4} \geq 3$ : 2 puntos. Para una puntuación  $\geq 3$ , la Sp, LR+ y PPV fueron de 0.86, 4.22 y 0.84, respectivamente. Para una puntuación  $\geq 2$ , la Se, LR- y NPV fueron 0.92, 0.2 y 0.80, respectivamente. De esta forma, con una puntuación total de 0 a 1, el niño podía ser considerado normal, debiendo ser supervisado; con una puntuación de 2, no se podía determinar el resultado y el niño debía ser referido a un laboratorio de sueño especializado para el diagnóstico polisomnográfico; con una puntuación total de 3 o 4 basado en la combinación de síntomas e ID, el niño era diagnosticado de SAHOS y referido para valoración de un especialista.

Un trabajo reciente [93], ha demostrado que la presencia de desaturaciones  $< 90\%$ ,  $\geq 2$  grupos de desaturaciones  $\geq 4\%$  y un  $\text{ID4} > 2.2$  episodios/h son inusuales en niños sin SAHOS. Sin embargo,  $\geq 3$  grupos de eventos y  $\geq 3$  desaturaciones  $< 90\%$  en una oximetría nocturna son indicativos de SAHOS moderado-severo. Además, un  $\text{ID4} > 2$  episodios/h combinado con síntomas de la enfermedad presenta un PPV elevado para un IAH  $> 1$  evento/h. Asimismo, los niños sin grupos de eventos tienen bajo riesgo de complicaciones respiratorias mayores post-adenomigdalectomía. Por lo tanto, la oximetría nocturna también se perfila como una herramienta valiosa que puede facilitar las decisiones de tratamiento cuando la PSG no esté disponible [93].

En 2013, el grupo de trabajo de Pavone [85] analizó la variabilidad noche-a-noche de la pulsioximetría nocturna domiciliaria en 148 niños con sospecha de SAHOS. Para ello, se comparó un método de análisis de oximetría, la puntuación de MOS, de dos registros consecutivos de pulsioximetría nocturna domiciliaria, siendo los dos registros similares. Esta metodología mostró una excelente similitud en las dos noches en los niños con SAHOS con respecto a los no concluyentes, con un coeficiente de correlación de Spearman de 0.90.

Un análisis más detallado, según la severidad de la enfermedad, demostró igualmente muy buena concordancia (coeficiente de correlación de Spearman =0.91). No obstante, se observó una mayor variabilidad en niños menores de 4 años de edad en comparación con niños mayores. Según los resultados obtenidos, estos autores concluyen que la PSG sería únicamente necesaria para valorar SAHOS si la oximetría de una noche no fuera concluyente [85]. En 2017, este mismo autor utilizó de nuevo la puntuación de MOS para evaluar la severidad del SAHOS en niños que se hicieron adenoamigdalectomía frente a los que no, observando que los niños con una puntuación de MOS anómala tuvieron 20 veces más probabilidades de adenoamigdalectomía [94].

Kaditis *et al* [95] realizaron en 2016 una revisión sobre el estado del arte de la oximetría nocturna en niños. Estos autores señalan que es una herramienta útil para el diagnóstico de SAHOS infantil presentando un alto PPV (rango 84-98%) y alta Sp (rango 60-99%). Además, la oximetría podría facilitar la toma de decisiones terapéuticas, así como ser predictor de complicaciones post-adenoamigdalectomía. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo y parece que la oximetría nocturna no es tan eficaz en ciertos subgrupos de niños. Por ejemplo, Van Eyck *et al* [88] observaron que esta herramienta como única metodología no es suficiente para el diagnóstico de SAHOS en niños con obesidad por presentar bajo valor predictivo. Ello podría atribuirse al hecho de que la grasa asociada al sobrepeso y obesidad puede relacionarse con hipoxia durante el sueño en ausencia de SAHOS [96]. De forma similar, en niños con Síndrome de Down parece ser menos eficaz debido a la variabilidad noche a noche comparado con otros niños [97]. Estos autores concluyen que, aunque la oximetría podría ser una promesa como herramienta de diagnóstico de SAHOS, por el momento, es insuficiente como una entidad por sí misma [88,97].

Recientemente, se han desarrollado técnicas de procesado automático de señal y de reconocimiento de patrones que parecen mejorar notablemente la capacidad diagnóstica de un canal simple de SpO<sub>2</sub> [87,98,99]. Son herramientas que parametrizan cambios en el registro de la señal de oximetría nocturna debidos a episodios de apneas e hipopneas. A continuación, se describen de forma más extensa, los estudios realizados en este ámbito.

### 1.7.1.1. Técnicas de procesamiento automático de señal y de reconocimiento de patrones aplicadas a la oximetría nocturna

Las características morfológicas, momentos estadísticos en el dominio del tiempo y de la frecuencia, características espectrales y métricas no lineales han demostrado tener información relevante y ser complementarias a los IDs clásicos. Paralelamente, las técnicas de reconocimiento automático de patrones permiten incrementar el rendimiento diagnóstico de la oximetría [100]. En este contexto, estudios previos en el marco de la detección del SAHOS pediátrico mediante oximetría, evaluaron los IDs convencionales [86,87,91,98,101,102], estadísticos comunes en el dominio del tiempo [87,98,101], características espectrales en el dominio de la frecuencia [87,98] y medidas no lineales [87,98]. Entre estos enfoques complementarios, los métodos no lineales, como son la entropía aproximada (ApEn) [103], entropía muestral (SampEn) [104], medida de la tendencia central (CTM) [105] y complejidad de Lempel-Ziv (LZC) [106] han demostrado su utilidad para caracterizar desaturaciones vinculadas a episodios de apneas en adultos [103,107-112] y niños [87,98,99]. No obstante, en la población infantil han sido poco estudiados.

En cuanto al reconocimiento automático de patrones, se han utilizado diferentes clasificadores estadísticos aplicados a la oximetría nocturna con el objetivo de que los clínicos puedan utilizar esta herramienta en su práctica diaria. En este ámbito, el análisis discriminante lineal (LDA) [87,101,114,115] y la RL [20,41,98,102] han sido previamente utilizados como clasificadores binarios en el diagnóstico de SAHOS infantil. De forma similar, el análisis discriminante cuadrático (QDA) también proporciona una alternativa adecuada, pero ha sido menos evaluado en este contexto [116]. No obstante, una revisión exhaustiva revela que estudios previos no han analizado extensamente el rendimiento de estos clasificadores utilizando diferentes puntos de corte en el diagnóstico de SAHOS.

En 2017 Álvarez *et al* [98] realizaron un estudio inicial, cuyo objetivo fue doble: (1) Diseñar y evaluar una nueva metodología de *screening* de SAHOS pediátrico basado en el análisis automatizado de la SpO<sub>2</sub> en domicilio; (2) Comparar su rendimiento diagnóstico con la PR domiciliaria, ya que es la herramienta de diagnóstico no vigilada que sigue siendo la alternativa preferida a la PSG hospitalaria. Se analizaron 50 niños, con alta probabilidad *pre-test* de padecer SAHOS, quienes se realizaron una PR nocturna domiciliaria y una PSG hospitalaria (ésta última como prueba *gold standard* en el diagnóstico de SAHOS). Los registros de SpO<sub>2</sub> procedentes de la PR domiciliaria se analizaron mediante la aplicación de

características estadísticas, espectrales y no lineales. Se utilizaron modelos de RL que fueron optimizados con algoritmos genéticos (GAs) para 3 puntos de corte de SAHOS: 1, 3 y 5 eventos/h. Se evaluaron: a) el rendimiento diagnóstico de los modelos de RL; b) el IAHO determinado de forma manual de la PR; c) el ID3 clásico de la oximetría. Para un punto de corte de 1 evento/h, el modelo óptimo de RL superó de forma significativa tanto al ID3 como al IAHO derivados de la PR, alcanzando una precisión del 85.5% (IAHO 74.6%; ID3 65.9%) y un AUC de 0.97 (IAHO 0.78; ID3 0.75). Para un punto de corte de 3 y 5, el modelo de RL alcanzó un rendimiento diagnóstico similar al IAHO derivado de la PR, pero fue significativamente mayor que el del ID3: para un punto de corte de 3 eventos/h, el modelo de RL alcanzó una Acc de 83.4% (IAHO 85.0%; ID3 74.5%) y un AUC de 0.96 (IAHO 0.93; ID3 0.85). Para un punto de corte de 5 eventos/h, la oximetría alcanzó una Acc de 82.8% (IAHO 85.1%; ID3 76.7%) y un AUC de 0.97 (IAHO 0.95; ID3 0.84). De manera que, en este estudio, los autores concluyen que el análisis automático de los registros de SpO<sub>2</sub> en domicilio proporcionan una detección precisa de SAHOS en niños con una alta probabilidad pre-test. Así, la oximetría nocturna domiciliaria podría ser una alternativa simple y eficaz a la PR y PSG como método de diagnóstico no supervisado [98]. No obstante, una de las limitaciones más importantes de este estudio es el pequeño tamaño muestral, siendo necesario aplicarlo a una mayor población para generalizar los resultados.

Posteriormente, Hornero *et al* [99] realizó un estudio multicéntrico en el que también se analizó la utilidad de la oximetría como única herramienta de diagnóstico de SAHOS pediátrico. Participaron un total de 13 unidades de sueño pediátricas de diferentes países y se evaluaron de forma prospectiva los registros de SpO<sub>2</sub> (procedentes de la PSG hospitalaria) de un total de 4191 niños roncadores habituales. Hasta el momento, esta es la población más grande de niños analizada en este contexto. Se desarrolló y validó un algoritmo automático basado en una red neuronal perceptrón multicapa (MLP), con el objetivo de estimar el IAH, utilizando un conjunto inicial de registros de SpO<sub>2</sub> de 589 pacientes, aplicando 4 fases: preprocesado, extracción de características, selección de características más relevantes y no redundantes (únicamente dos características: el ID3 y el momento de tercer orden en el dominio de la frecuencia) y, finalmente, en la cuarta fase se aplicó el modelo de red neuronal MLP, entrenado para estimar el IAH. Ello es una novedad en este ámbito, ya que la mayoría de los estudios realizados hasta el momento se han focalizado únicamente en realizar una clasificación binaria determinando si el niño tiene o no tiene SAHOS. El IAH automático estimado mostró una alta concordancia con el IAH de

la PSG (CCI 0.785) tras ser validado en 3602 pacientes. Además, considerando los diferentes puntos de corte de IAH, 1, 5 y 10 eventos/h, se observó un rendimiento diagnóstico incremental, con una Acc de 75.2% 81.7% y 90.2%, así como un AUC de 0.788 0.854 y 0.913, respectivamente. De manera que, la metodología bajo estudio propuesta por estos autores, es más eficaz cuando el IAH es  $\geq 5$  eventos/h, siendo éste un umbral clínicamente relevante, asociado a mayor morbilidad y necesidad de tratamiento. Además, se reduciría la realización de PSG en un 53% de casos, indicando tratamiento sólo a un 6% de los niños roncadores que presentaron un IAH  $< 1$  evento/h en la PSG *standard*, mientras que tan sólo un 5.5% de los niños con un IAH  $\geq 5$  eventos/h no se tratarían. Por lo tanto, de este estudio multicéntrico se concluye que el análisis automático basado en redes neuronales procedente de registros de SpO<sub>2</sub> proporciona una precisión diagnóstica adecuada de la severidad de SAHOS en niños habitualmente roncadores con alta probabilidad *pre-test* de la enfermedad [99].

Estudiando la utilidad de nuevas técnicas de procesado de señales y su capacidad de proporcionar información complementaria a las técnicas tradicionales, en un estudio llevado a cabo por Vaquerizo-Villar *et al* [117] se evaluó el bispectrum como una alternativa a la clásica densidad espectral de potencia (PSD). Bispectrum es capaz de detectar desviaciones de linealidad, estacionariedad, gaussianidad que presentan habitualmente las señales biomédicas. Estos autores han propuesto un modelo de red neuronal MLP entrenado con información procedente de variables antropométricas, ID3, PSD y bispectrum de la señal de SpO<sub>2</sub> alcanzando una Acc de 81.3% para la detección de SAHOS moderado-severo (IAH  $\geq 5$  eventos/h) y de 85.3% para SAHOS severo (IAH  $\geq 10$  eventos/h). Así mismo, Vaquerizo-Villar *et al* en un trabajo reciente [118] estudiaron la utilidad de la transformada wavelet por su adecuación al procesado de señales no estacionarias, así como por su capacidad de analizar componentes de baja frecuencia en la señal de SpO<sub>2</sub>. Para ello, evaluaron el rendimiento diagnóstico de un clasificador basado en máquinas vector soporte (SVM) diseñado utilizando información procedente de la transformada wavelet, ID3, momentos estadísticos y características de la PSD de la señal de SpO<sub>2</sub>, alcanzando una Acc del 84.0% (Se 71.9%, Sp 91.1%) en la detección de SAHOS moderado-a-severo (IAH  $\geq 5$  eventos/h).

### 1.7.2. Flujo aéreo

Recientemente Gutiérrez-Tobal *et al* han estudiado el uso de la señal de flujo aéreo como herramienta diagnóstica de SAHOS en población infantil [102]. Estos autores han



analizado una población formada por 50 niños a los que se les realizó una PR domiciliaria y una PSG hospitalaria (como prueba *gold standard* de diagnóstico de SAHOS). De la PR domiciliaria se obtuvo la señal de SpO<sub>2</sub> y la de flujo aéreo. El ID3 se combinó con el flujo aéreo y mediante la aplicación de un modelo de RL se alcanzó una Acc de 86.3% (AUC 0.947) para un punto de corte de 3 eventos/h, mejorando significativamente el rendimiento del ID3 y del flujo aéreo de forma individual [102]. En este contexto, Barroso-García *et al* [119] en una población mayor, compuesta por 501 niños, han analizado la irregularidad y variabilidad de la señal de flujo de aéreo, así como la variabilidad de la frecuencia respiratoria (RRV), obtenida de esta misma señal, como metodología para clasificar la severidad del SAHOS. Los resultados mostraron que el SAHOS produce un aumento de la irregularidad y disminución de la variabilidad del flujo aéreo, así como un incremento en la RRV cuanto mayor es el IAH, sobre todo para un IAH  $\geq 5$  eventos/h. Se aplicaron modelos de RL binaria, alcanzando precisiones diagnósticas del 60%, 76% y 80% para un punto de corte de IAH de 1, 5 y 10 eventos/h, respectivamente. Por tanto, estos autores concluyen que las medidas de irregularidad y variabilidad aplicadas a la señal de flujo aéreo son útiles para caracterizar de forma automática a niños con SAHOS [119].

Hay estudios que han analizado la efectividad del ApneaLink, un dispositivo que combina pulsioximetría y flujo oronasal. Esta herramienta ha demostrado tener una alta concordancia con la PSG en los estudios realizados en adultos con sospecha de SAHOS, pero son escasos los estudios realizados en niños. En este contexto, Stheling *et al* [120] han reportado una correlación fuerte entre el IAH obtenido mediante el análisis manual del ApneaLink y el IAH de la PSG ( $r = 0.89$ ;  $p < 0.001$ ), una Se del 94% y una Sp del 61% para un IAH de  $\geq 5$  eventos/h. Estos autores concluyen que el ApneaLink también podría ser una buena herramienta de *screening* de SAHOS en niños mayores de 10 años [120]. Además, en contraste con la oximetría, el ApneaLink ha demostrado alcanzar buenos resultados en niños obesos [121] (Se 100% y Sp 46.2% para un IAHo  $\geq 1.5$ ; Se 85.7% y Sp 83.3% para un IAHo  $\geq 5$ ; Se 100% y Sp 90% para un IAHo  $\geq 10$ ).

### 1.7.3. Electrocardiografía y tiempo de tránsito de pulso

Ya en 1997, el grupo de Aljadeff propuso que la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) medida mediante electrocardiograma (ECG) podría servir como herramienta para identificar a los niños con SAHOS [122]. Trabajos posteriores han reforzado la validez de esta herramienta diagnóstica [116,123]. De forma similar, los

cambios en el tiempo de tránsito de pulso (secundarios a los esfuerzos respiratorios y *arousals*) se han propuesto también como metodología diagnóstica de SAHOS [124]. Más recientemente se ha combinado el ID4 con el tiempo de tránsito de pulso [125] como indicador eficiente de la presencia de SAHOS infantil. De forma similar, Cohen y De Chazal [101] combinaron la señal de oximetría e información de la frecuencia cardiaca. Analizaron los registros no supervisados de oximetría procedentes de 288 niños. Estos autores también implementaron un clasificador basado en características temporales y espectrales de la señal de ECG para detectar y contabilizar de forma automática eventos respiratorios, alcanzando una Acc del 74.7%. No obstante, esta precisión disminuyó a 66.7% cuando se incluyeron en el modelo las características oximétricas en el dominio del tiempo. En un estudio realizado por Gil *et al* [114] se analizaron las señales de fotopletismografía (PPG) y tiempo de tránsito de pulso y se aplicó el clasificador binario LDA. Su modelo alcanzó una Acc del 80% utilizando validación cruzada dejando uno fuera. En un estudio similar posterior realizado por el mismo grupo de trabajo [115], la Acc se incrementó hasta un valor de 86.7% utilizando la señal de frecuencia de pulso obtenida de la pulsioximetría para estimar el tiempo de tránsito de pulso.

#### 1.7.4. Otras señales biomédicas

Martinot *et al* [126] han analizado el patrón de los movimientos mandibulares relacionados con el esfuerzo respiratorio en el SAHOS pediátrico mediante un sensor magnético de movimiento mandibular *midsagittal*. Estos autores indican que varios patrones de movimientos mandibulares durante el sueño, en niños con obstrucción de VAS, se correlacionan con mayor esfuerzo respiratorio [126] ( $p < 0.001$ ). Solo en adultos se ha estudiado la combinación de movimiento mandibular y oximetría, con resultados prometedores [127].

Hay autores que han analizado el uso del WatchPAT, un dispositivo que incorpora pulsioximetría, actigrafía y señales que miden el ronquido, posición corporal y el tono arterial periférico, el cual se ve alterado por la activación simpática después de los episodios de apneas. Ha sido previamente validado en adultos, pero son pocos los estudios realizados en población infantil. En este contexto, Serra *et al* [128] observaron que los niños con un IAH de WatchPAT  $\geq 1$  tuvieron un IAH de PSG de  $2.2 \pm 2.0$  y los niños que tuvieron un IAH de WatchPAT  $< 1$  mostraron un IAH de PSG de  $0.5 \pm 0.2$  ( $p = 0.01$ ). Los autores concluyen que este dispositivo podría tener un papel importante en el diagnóstico de

SAHOS infantil en un futuro [128].

El “Sonomat” es otro dispositivo que dispone de varios sensores que no precisan contacto corporal. Se puede utilizar en el domicilio del paciente y ser colocado por familiares que no estén familiarizados con el mismo. Norman *et al* [129] estudiaron su validez en 76 niños a los que se les realizó la PSG y el estudio con Sonomat durante la misma noche en el hospital. El mejor rendimiento diagnóstico se obtuvo para un IAH  $\geq 5$  eventos/h con una Se del 86%, una Sp del 96% y una Acc de 94%.

### 1.7.5. Biomarcadores

Las líneas de investigación actual y de futuro se basan en la búsqueda del adecuado abordaje diagnóstico-terapéutico y el conocimiento de la susceptibilidad individual a la presencia o no de comorbilidad. Por ello, los estudios genéticos están adquiriendo cada vez mayor relevancia [130], al permitir el conocimiento de los diferentes fenotipos de SAHOS. En esta línea, se están desarrollando estrategias basadas en la utilización de biomarcadores de daño orgánico que permitan, no sólo dirigir el tratamiento de forma individualizada, si no también, realizar un control del mismo [131].

Gozal *et al* han estudiado proteínas en orina como biomarcadores en el diagnóstico del SAHOS [132]. Estos marcadores han sido posteriormente ratificados por Becker *et al* [133]. De la misma manera se han propuesto una variedad de biomarcadores en plasma en niños con esta enfermedad, así como en poblaciones pediátricas de alto riesgo (niños con obesidad, Síndrome de Down) o para evaluar SAHOS residual después de la adenoamigdalectomía [134,135]. En esta dirección, los niveles séricos de la PCR disminuyen después de la adenoamigdalectomía, emergiendo como un potencial biomarcador de SAHOS residual [136]. En este contexto, Erdim *et al* [137] han encontrado un aumento significativo en los hematíes, índice neutrófilo/linfocito y plaquetas en los niños con SAHOS moderado-severo con respecto a los niños sin enfermedad.

### 1.7.6. Nuevas tecnologías en el diagnóstico simplificado de SAHOS

Varios trabajos han validado una novedosa metodología que consiste en la combinación de la pulsioximetría y los dispositivos móviles para incrementar la accesibilidad diagnóstica [138-142]. Hoy en día, los *smartphones* integran diferentes

sensores que son capaces de grabar, almacenar e incluso analizar diferentes señales, como son los ronquidos o los movimientos. Además, se han desarrollado accesorios capaces de registrar diferentes señales biomédicas, como el ECG y la oximetría, que pueden conectarse a un *smartphone* a través de sus puertos estándar. En este contexto, Behar *et al* [140] han desarrollado una aplicación móvil, la *SleepAp*, como método de *screening* automático de SAHOS en adultos utilizando un *smartphone* y un pulsioxímetro de muñeca *NONIN*. Estos autores evaluaron, en 856 pacientes, el rendimiento diagnóstico de un clasificador SVM como predictor de SAHOS. El clasificador fue entrenado y validado con variables demográficas (edad, IMC, HTA), del acelerómetro (posición corporal), audio e ID derivado de la PPG. La Acc obtenida en la población de test fue de 92.3%, Se del 86.7% y Sp del 100% [140].

El uso de móviles es muy interesante también en el contexto de SAHOS infantil para poder minimizar la intrusión de las técnicas convencionales. En este ámbito, el *Phone Oximeter* es un dispositivo que integra un sensor de pulsioximetría comercial (Masimo SET® uSpO2 Pulse Oximetry Cable) con un *smartphone* (iPhone 4S o posterior) [138,139]. El sensor se conecta directamente al *smartphone* a través de un puerto estándar, permitiendo la adquisición portátil de la señal, su monitorización y almacenamiento en cualquier entorno, tanto hospitalario como domiciliario. Esta herramienta es capaz de obtener características oximétricas y de variabilidad de frecuencia de pulso (PRV) derivada de la onda pletismográfica para predecir la enfermedad. Con el objetivo de evaluar la efectividad de esta metodología para un IAH  $\geq 5$  eventos/h (SAHOS moderado-severo), Garde *et al* [87] estudiaron 146 niños que utilizaron el *Phone Oximeter* en el hospital. Se observó que la variabilidad de la SpO<sub>2</sub> y la potencia espectral de SpO<sub>2</sub> en bajas frecuencias fue significativamente mayor en niños con SAHOS ( $p < 0.01$ ). El análisis de la PRV mostró también un aumento significativo de la actividad simpática debido a la hipoxia intermitente en los niños con la enfermedad. Se entrenó inicialmente un clasificador discriminante lineal que posteriormente se validó mediante validación cruzada interna y externa, obteniéndose un alto NPV (92.6%), así como una Se (88.4%) y Sp (83.6%) balanceadas. El mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo con la combinación de SpO<sub>2</sub> y PRV, alcanzando una Acc de 84.9% y un AUC de 0.88. Utilizando sólo la SpO<sub>2</sub> la Acc fue de 78.5% y el AUC de 0.82.

## 1.8. Tratamiento

Uno de los mayores problemas en niños es a quién y cuándo tratar, pues no todos los niños con IAH  $\geq 1$  evento/h desarrollan morbilidad.

Por el momento, no hay consenso internacional con respecto a los valores de corte del IAH para iniciar el tratamiento. La práctica aceptada consiste en el uso de un punto de corte arbitrario, igual a un IAH de 0.3 desviaciones estándar más allá de la media del IAH normal en niños sanos [143]. No obstante, se han propuesto algunos algoritmos que reconocen la importancia de no tratar sólo los valores obtenidos del estudio de sueño, sino al paciente en su conjunto [144,145]. De manera que, además de la PSG, estos algoritmos valoran factores como la gravedad de los síntomas, factores de riesgo y la presencia de morbilidad relacionada con el SAHOS, proporcionando un enfoque más coherente y clínicamente aplicable al diagnóstico y a la priorización del tratamiento [143]. Está aceptado que los niños con SAHOS grave o con riesgo de serias complicaciones, como *cor pulmonale* o fracaso del crecimiento, deben ser tratados siempre, requiriendo tratamiento urgente los niños que presenten fracaso cardiorrespiratorio o hipoxemia intensa, independientemente de la edad [12]. También existe acuerdo en no tratar quirúrgicamente a los niños con ronquido habitual. Sin embargo, el tratamiento en los niños con alteraciones polisomnográficas leves es controvertido [143].

El tratamiento debe ser siempre individualizado y puede considerarse más de una opción terapéutica [12]. La educación sanitaria en hábitos dietéticos, la higiene de sueño y la evaluación ortodóncica deben ser la norma en todos los niños que presenten esta patología [66]. Para valorar el SAHOS residual sería necesaria la realización de estudios de sueño tras el tratamiento [74]. Otros instrumentos, como el *Sleep Clinical Record (SCR)*, se han mostrado útiles en el seguimiento de niños tras adenoamigdalectomía o expansión rápida maxilar (ERM) [146]. En la Figura 1 se muestra el algoritmo de decisión en el SAHOS infantil según la Normativa SEPAR de *Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño* [66]. A continuación, se describen las principales opciones de tratamiento para corregir esta enfermedad.

### 1.8.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección del SAHOS en los niños es la adenoamigdalectomía cuando existe hipertrofia adenoamigdal [2,8,15,147,148]. Consigue la normalización del

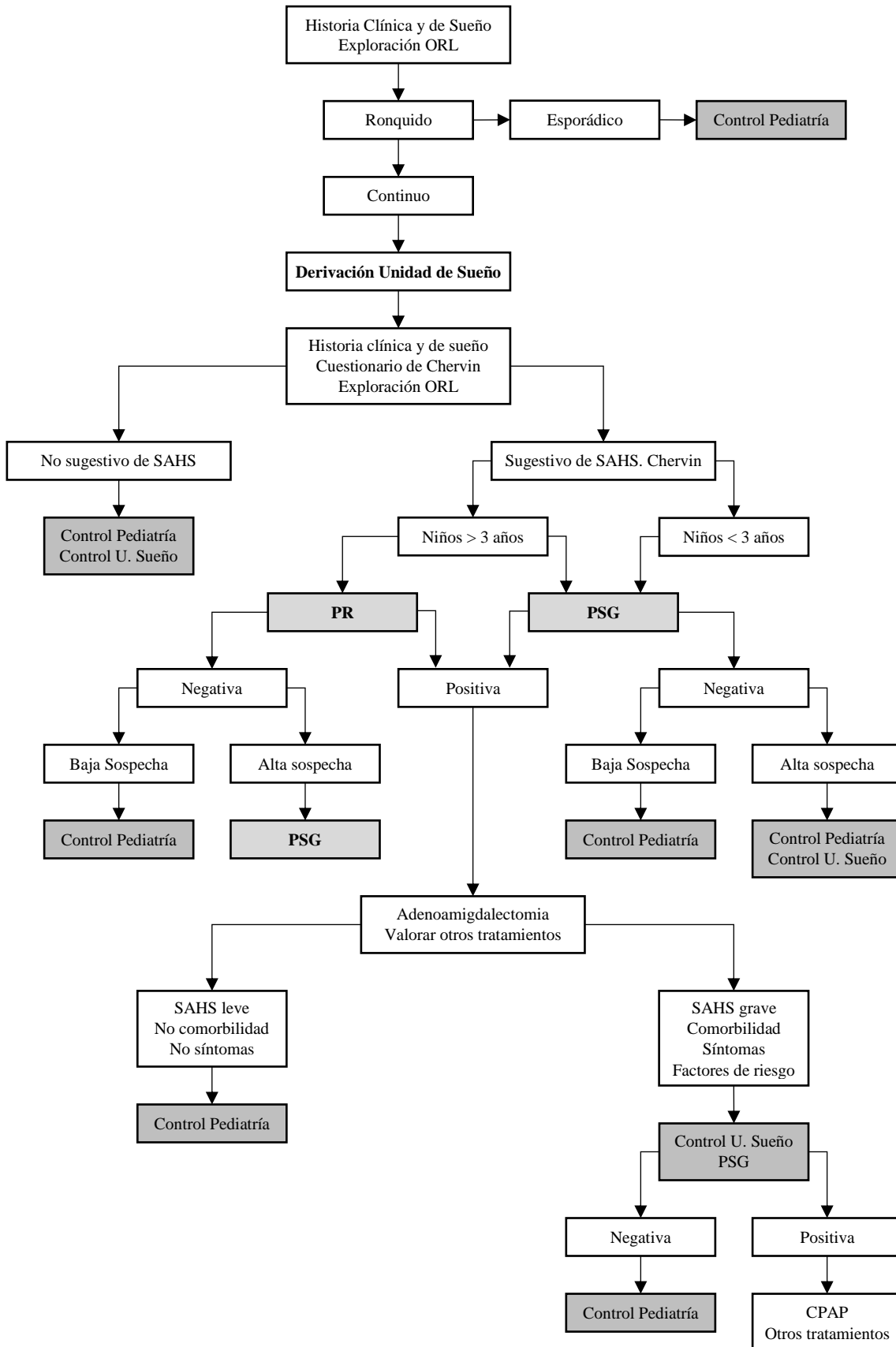
cuadro respiratorio nocturno, de los síntomas diurnos, mejora la calidad de vida y revierte en muchos casos las complicaciones cardiovasculares, alteraciones neurocognitivas, el retraso en el crecimiento y la enuresis [8]. Su eficacia es del 78% [147]. No obstante, el porcentaje de niños obesos que tienen SAHOS residual post-cirugía es significativamente mayor que en no obesos. Así, el estudio prospectivo NANOS, realizado en niños obesos, mostró que un 43.5% continuaban teniendo SAHOS residual [149]. También se ha encontrado una mayor incidencia de complicaciones de la vía respiratoria en el post-operatorio en niños de mayor riesgo [2]: edad menor de 3 años, anomalías craneofaciales, retraso de crecimiento, obesidad, parálisis cerebral, *cor pulmonale* o graves alteraciones en el estudio polisomnográfico previo a la intervención quirúrgica.

Señalar que, además de la obesidad, son factores predictores de peor respuesta al tratamiento el antecedente de asma, la severidad del SAHOS y una edad mayor o igual a 7 años [150]. Otras opciones quirúrgicas incluyen la cirugía craneofacial y la cirugía de ERM, indicadas únicamente en casos especiales. Actualmente, la traqueotomía es raramente necesaria.

### 1.8.2. CPAP

La CPAP constituye la segunda línea de tratamiento del SAHOS en la infancia [2,12,28,66,148], ya que la mayoría de los niños mejoran con la adenoamigdalectomía, quedando un pequeño grupo de pacientes que requerirán tratamiento adicional o en los que la CPAP sea la primera opción. Está recomendada en los siguientes casos [66]:

- Imposibilidad de tratamiento quirúrgico.
- Ante persistencia de SAHOS después de adenoamigdalectomía.
- En algunos casos de niños con obesidad, alteraciones craneofaciales o enfermedades neuromusculares, añadidas a la hipertrofia amigdalor o sin hipertrofia adenoamigdalor.



**Figura 1.** Algoritmo de decisión en el SAHOS infantil según la normativa SEPAR de *Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño* [66].

La presión óptima es la presión que más efectivamente previene las consecuencias adversas del SAHOS, requiriéndose para ello un estudio de titulación de presión de CPAP mediante PSG nocturna en el laboratorio de sueño. También es necesario un control y vigilancia estrecha, tanto al inicio como durante el seguimiento. No es un tratamiento curativo, lo que significa que su aplicación debe ser continuada. Por ello, resulta imprescindible obtener un adecuado cumplimiento [151,152].

### **1.8.3. Otras opciones terapéuticas**

#### *Medidas de higiene de sueño*

En niños obesos con SAHOS siempre es necesario indicar un tratamiento dietético y reducción ponderal, aunque igual que en el adulto, la pérdida de peso y la terapia posicional son poco efectivas.

#### *Oxigenoterapia*

No se debe administrar oxígeno a los niños con SAHOS si no es asociado a monitorización cardiorrespiratoria o en presencia de soporte ventilatorio.

#### *Tratamiento farmacológico*

En el Documento de Consenso [12], se acepta que, tanto los corticoides tópicos nasales como el empleo de antileucotrienos [153], pueden ser un tratamiento en niños con SAHOS leve, con hipertrofia adenoidea moderada a intensa y predominio de síntomas nasales, reconociéndose que los efectos a largo plazo aún no son bien conocidos, y poniendo de manifiesto la necesidad de más estudios en este ámbito.

#### *Tratamiento ortodóncico*

Los tratamientos ortopédicos no obtienen resultados inmediatos, pero el tratamiento ortodóncico puede ser útil en niños con anomalías craneofaciales que constituyan factores de riesgo de SAHOS [154]. Por tanto, ante un niño con síndrome de apnea de sueño, se necesita una adecuada exploración esquelética y, en caso de existir anomalías esqueléticas craneofaciales, se considerará la opción de tratamiento ortodóncico-ortopédico [12].



## 1.9. Relevancia conjunta de los artículos científicos

El SAHOS en niños es una enfermedad prevalente, que afecta al 1-5% de la población infantil según la Academia Americana de Pediatría [6], pero infradiagnosticada [17]. Sin un tratamiento adecuado puede ocasionar una morbilidad significativa, afectando seriamente el desarrollo y la calidad de vida de los niños [7-9]. Estas consecuencias adversas, junto con una mayor utilización de recursos sanitarios y los costes asociados [6,11,17], han llevado a realizar varias declaraciones de consenso y guías de diagnóstico de SAHOS [8,12,13], ya que la detección precoz es esencial para iniciar el tratamiento oportuno. En este contexto, la Academia Americana de Pediatría enfatiza la necesidad de realizar un *screening* de SAHOS a todos los niños habitualmente roncadores [6].

El método diagnóstico definitivo *gold standard* es la PSG hospitalaria, realizada en una unidad de sueño [6,9,12,13,91,155]. Sin embargo, es una herramienta que tiene ciertos inconvenientes:

- No está siempre disponible [144,155,156], de hecho, es significativa la falta de laboratorios pediátricos de sueño alrededor del mundo [9,121], siendo este problema uno de los principales factores de infradiagnóstico de la enfermedad y de aumento de las listas de espera.
- Es particularmente compleja, ya que requiere de técnicos expertos para su realización y de médicos especialistas en sueño para su interpretación, suponiendo su análisis una gran carga de trabajo.
- Resulta molesta para los niños. Un número muy elevado de pacientes lloran de forma significativa durante la noche ya que se requiere de la colocación de numerosos sensores y obliga a los padres a estar muy pendientes de los niños, sin olvidar que no es el lugar habitual de descanso del paciente, de manera que genera cierta ansiedad asociada a dormir en una nueva habitación [9,157].
- Conlleva altos costes.

Todos los inconvenientes descritos previamente limitan la efectividad de la PSG hospitalaria convencional como técnica de *screening* de SAHOS en todos los niños sintomáticos, siendo, sin embargo, la metodología *gold standard* que recomienda la Academia Americana de Pediatría [8]. De hecho, no pueden ser implementadas en numerosas ocasiones y la gran mayoría de niños que se someten a adenoamigdalectomía debido a SAHOS, no han sido diagnosticados objetivamente mediante PSG [158].

Estos hallazgos han llevado durante la pasada década a la búsqueda de nuevas aproximaciones diagnósticas simplificadas [6,13,17,69,70], más sencillas, menos laboriosas, que puedan realizarse en el domicilio del paciente (lugar de descanso habitual del paciente), más económicas, que generen menos intrusión y que permitan acortar tiempos en el manejo del SAHOS pediátrico, incrementando la accesibilidad y la eficacia del diagnóstico de esta enfermedad. De hecho, las sociedades internacionales de sueño y respiratorias [6,13] indican la necesidad de buscar estas alternativas sencillas para realizar un diagnóstico de SAHOS infantil precoz, recurriendo únicamente a la PSG en casos en los que las técnicas simplificadas no proporcionen suficiente certeza o para determinar la modalidad de tratamiento, por ejemplo, ventilación no invasiva vs cirugía. Se han evaluado diferentes metodologías, entre las que destacan los cuestionarios, PSG domiciliarias, PR hospitalarias y domiciliarias, registros sencillos de un único canal como la oximetría, el flujo aéreo y el ECG, o combinados (validados fundamentalmente en el ámbito hospitalario), así como biomarcadores [8,70,72,76,95,131,144,159].

En este sentido, en adultos, la evidencia científica demuestra la alta capacidad de *screening* del registro de un único canal de SpO<sub>2</sub>, sobre todo, en pacientes con alta sospecha de padecer SAHOS [160]. No obstante, a pesar de que su utilidad en niños ha sido menos estudiada con respecto a adultos, se ha propuesto como una herramienta válida, muy simple, fácilmente disponible en todo el mundo y potencialmente útil y eficaz en el diagnóstico del SAHOS infantil [13,20,82,86,87,90,91,95,98].

Inicialmente los estudios se basaron en cohortes pediátricas relativamente pequeñas y esta herramienta parecía tener alta especificidad, aunque limitada sensibilidad [95]. Además, la relativa baja precisión y baja concordancia inter-observador sobre el análisis visual de SpO<sub>2</sub>, así como la incapacidad de estas herramientas en ofrecer una estimación precisa de la severidad del SAHOS, especialmente en el extremo inferior del espectro de severidad, redujeron el entusiasmo para implementar de forma más amplia la oximetría nocturna.

Los índices clásicos de oximetría, como los IDs, han sido los más utilizados para caracterizar objetivamente la señal de SpO<sub>2</sub>, observando que éstos y la presencia de *clusters* de desaturaciones [20,84,86,88,89] proporcionan información relevante sobre el SAHOS en niños.

Uno de los últimos avances en la evaluación de la oximetría es la incorporación del procesado automático de señal y técnicas de aprendizaje automático, cuyo objetivo es

incrementar la precisión y promover la automatización del proceso diagnóstico del SAHOS [87,98,99]. Sin embargo, todavía hay discrepancias en la eficacia de esta herramienta simplificada en la detección de esta enfermedad en la población pediátrica. Además, la mayor parte de las investigaciones se han realizado en el ámbito hospitalario, por lo que son necesarios más estudios domiciliarios que validen la oximetría nocturna en el lugar habitual en el que duerme el paciente.

En esta Tesis Doctoral, presentada como compendio de publicaciones, se incluyen 4 artículos que forman parte de una línea de investigación común. El hilo conductor que coordina la investigación realizada se basa en que el análisis automático de la SpO<sub>2</sub> podría mejorar el rendimiento diagnóstico de la oximetría nocturna, pudiendo ser un método de *screening* sencillo, más práctico y efectivo para el SAHOS pediátrico, ayudando a los clínicos en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

Es interesante destacar el enfoque multicéntrico de la presente Tesis Doctoral, debido a que se han analizado poblaciones de estudio compuestas por niños derivados a diferentes laboratorios de sueño: *Section of Sleep Medicine, Department of Pediatrics of The University of Chicago*, Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Burgos y *The British Columbia Children's Hospital of Vancouver*. Todos los niños bajo estudio han acudido a las Unidades de Sueño por mostrar síntomas comunes que hacían sospechar SAHOS con una alta probabilidad. De acuerdo a la AASM, a todos los niños se les ha realizado una PSG hospitalaria nocturna por tratarse de la prueba *gold standard* de diagnóstico definitivo de SAHOS pediátrico [57].

Se ha analizado el rendimiento diagnóstico de la señal de SpO<sub>2</sub> como herramienta de detección automática del SAHOS pediátrico, extraída de la PSG hospitalaria, de la PR domiciliaria y de un dispositivo portátil, el *Phone Oximeter*. Por tanto, se ha evaluado su rendimiento diagnóstico en diferentes contextos: oximetría hospitalaria, oximetría domiciliaria y oximetría integrada en un *smartphone*.

La metodología utilizada durante la investigación, se ha centrado en el empleo de herramientas de procesado automático de señal y técnicas de reconocimiento de patrones, las cuales parametrizan cambios en el registro de SpO<sub>2</sub> nocturno debidos a los episodios de apneas. Es decir, caracterizan la dinámica de la oximetría, optimizando su capacidad y precisión diagnóstica [87,98]. En los artículos que integran este compendio, las técnicas de procesado automático de la señal se han centrado en el análisis no lineal. Concretamente, se ha evaluado la utilidad de la entropía de múltiples escalas (MSE) y la dinámica simbólica,

las cuales aportan nueva información relevante y complementaria a los índices clásicos de oximetría, mejorando su rendimiento diagnóstico. En cada uno de los trabajos se ha aplicado selección automática de características y se ha evaluado el rendimiento de uno a varios clasificadores binarios automáticos.

La implementación del procesado de señal y entrenamiento de los métodos de aprendizaje automático implica una laboriosa tarea. Sin embargo, el tiempo computacional es despreciable una vez se han entrenado y optimizado los algoritmos. En la presente Tesis Doctoral se ha utilizado una técnica metodológica estandarizada común, basada en las tres etapas básicas de análisis automático de señales biomédicas: extracción, selección y clasificación de características. Inicialmente, se ha realizado una etapa de extracción de variables para caracterizar exhaustivamente la señal de SpO<sub>2</sub>, aplicando métodos de procesado de diferente naturaleza (dominio del tiempo y de la frecuencia; enfoque lineal y no lineal). Después, se ha implementado una etapa de selección de características partiendo del conjunto completo de variables oximétricas, del cual se ha derivado automáticamente un subconjunto óptimo orientado a maximizar la capacidad diagnóstica de la señal de SpO<sub>2</sub>. Finalmente, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de cada subconjunto de características al ser aplicado como entrada a diferentes clasificadores automáticos binarios (SAHOS positivo vs negativo), en función de diferentes umbrales de diagnóstico clínico.

A continuación, se muestran los enfoques abordados en los trabajos que integran esta Tesis Doctoral por compendio de publicaciones. Juntos, proporcionan una visión muy completa de la utilidad de la oximetría como técnica simplificada de detección de SAHOS infantil:

- Para conocer la situación actual de la utilidad de la oximetría nocturna, se ha elaborado una revisión del estado del arte de la oximetría como herramienta simplificada en el diagnóstico del SAHOS, tanto en adultos como en niños.
- Se han diseñado y validado algoritmos avanzados de procesado automático de señal y técnicas de reconocimiento de patrones de una única señal, la SpO<sub>2</sub>, que alcanzan una elevada precisión diagnóstica y ofrecen información relevante y complementaria a las técnicas de proceso de señal clásicas.
- Se ha validado una tecnología actual, novedosa y portátil, como es el *Phone Oximeter*, que combina un pulsioxímetro con un *smartphone*, lo que permite disminuir la intrusividad al niño e incrementar la accesibilidad al diagnóstico y, por tanto, permitir un tratamiento precoz.

- Se ha validado la oximetría tanto en el ámbito hospitalario como en el domiciliario (no supervisado), siendo éste último el lugar habitual de descanso del niño, lo que evita las consecuencias de dormir en un laboratorio de sueño.
- Las poblaciones analizadas proceden de diferentes unidades del sueño, lo que ha permitido validar de forma más general la efectividad de la línea de la investigación.

Los 4 artículos han completado el proceso de revisión en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports*. La autora de la presente Tesis Doctoral es la primera autora de los dos primeros artículos y es segunda autora de los dos restantes. A continuación, se detalla la información bibliográfica de estos trabajos:

1. **Crespo A**, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Gozal D, Hornero R, del Campo F. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 2018; 22(4): 1063-1073.
2. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Hornero R, del Campo F. Multiscale entropy analysis of unattended oximetric recordings to assist in the screening of paediatric sleep apnoea at home. *Entropy* 2017; 19: 284.
3. Álvarez D, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Barroso-García V, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F, Garde A. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea. *Physiological Measurement* 2018; 39(10): 104002.
4. Del Campo F, **Crespo A**, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018; 12(8): 665-681.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. Hipótesis**

La hipótesis de la presente Tesis Doctoral es doble:

1. La señal de oximetría tiene suficiente información por sí sola, pudiendo ser muy útil en el desarrollo de métodos simplificados de detección de SAHOS infantil.
2. Las técnicas de procesado de señal y reconocimiento automático de patrones pueden ser muy eficaces para obtener información de la señal de SpO<sub>2</sub>, maximizando su rendimiento diagnóstico y alcanzando un alto poder de discriminación de SAHOS infantil.

### **2.2. Objetivos**

#### **2.2.1 Objetivo principal**

Diseñar y evaluar diferentes metodologías de ayuda al diagnóstico de SAHOS pediátrico basadas en el análisis automático de la señal de SpO<sub>2</sub> procedente de la oximetría nocturna, aplicadas tanto en el hospital como en el domicilio del paciente.

### 2.2.2 Objetivos secundarios

1. Realizar una revisión del estado de arte de la oximetría nocturna como técnica simplificada de detección de SAHOS.
2. Diseñar y evaluar diferentes clasificadores estadísticos binarios aplicados a la oximetría nocturna utilizando los puntos de corte comúnmente empleados en la práctica clínica para determinar SAHOS infantil.
3. Evaluar la utilidad de la entropía de múltiples escalas como medida no lineal de caracterización de la dinámica de los registros de oximetría nocturna, como ayuda a la detección del SAHOS en niños.
4. Evaluar la utilidad de la dinámica simbólica como medida no lineal de caracterización de la oximetría nocturna en la detección del SAHOS pediátrico.
5. Estudiar la relevancia y complementariedad de nuevas variables extraídas de la SpO<sub>2</sub> mediante la búsqueda de subconjuntos óptimos de oximetría que combinen los nuevos métodos no lineales con los enfoques clásicos.
6. Evaluar su rendimiento diagnóstico en diferentes contextos:
  - Oximetría hospitalaria.
  - Oximetría domiciliaria.
  - Oximetría integrada en un *smartphone*.



# 3. MATERIAL Y MÉTODOS

## 3.1. Población bajo estudio y estudios de sueño

Todos los niños bajo estudio han acudido a las Unidades de Sueño por mostrar síntomas comunes que hacían sospechar SAHOS con una alta probabilidad, como el ronquido y/o apneas objetivadas por los familiares durante el sueño. Se han excluido niños que tuvieran otras enfermedades graves, alteraciones psiquiátricas, otros trastornos no respiratorios del sueño, así como aquellos que precisaran de una intervención quirúrgica urgente.

Es interesante destacar el enfoque multicéntrico de la presente Tesis Doctoral, debido a que se han analizado poblaciones de estudio compuestas por niños derivados a diferentes laboratorios de sueño: *The Pediatric Sleep Unit at the University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital* (CCHC) [161], Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Burgos (HUBU) [162] y *The British Columbia Children's Hospital of Vancouver* (BCCH) [163]. El comité de ética de cada centro aprobó el protocolo del estudio y todos los familiares firmaron el consentimiento informado previo a participar en el mismo. El rango de edad de los niños bajo estudio fue de 1 a 17 años, con una mediana de 7 años y rango intercuartil (IQR) (4, 10) años en la población del CCHC, 4 (4, 6) años

en la muestra procedente del HUBU y de 9 (5.3, 12) años en la población del BCCH.

De acuerdo a la AASM, a todos los niños se les ha realizado una PSG hospitalaria nocturna por tratarse de la prueba *gold standard* de diagnóstico definitivo de SAHOS pediátrico [57]. La PSG consistió en el registro de las señales de EEG, EOG, EMG (tibial y submentoniano), ECG, flujo aéreo mediante termistor y cánula nasal, banda abdominal y torácica, señal de oximetría, CO<sub>2</sub> transcutáneo, señal de ronquido y posición corporal. Todos los estudios incluidos mostraron al menos 3 horas de TST. El análisis manual de las PSGs fue llevado a cabo por técnicos especializados en trastornos respiratorios del sueño. De cada registro de PSG se obtuvo un IAH.

Las fases de sueño y los eventos respiratorios de los registros de PSG, realizados en el HUBU y CCHC, fueron analizados según la normativa de la AASM de 2012 [57,62,164]: la apnea obstructiva fue definida como una disminución  $\geq 90\%$  de la amplitud de la señal de termistor (flujo oronasal) durante al menos 2 ciclos respiratorios, con persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el período de descenso del flujo oronasal; la hipopnea fue definida como una disminución  $\geq 30\%$  de la amplitud de la señal de sonda de presión nasal durante al menos 2 ciclos respiratorios, acompañado de desaturación  $\geq 3\%$  y/o arousal.

El análisis de los registros de PSG realizados en el BCCH se basó en los criterios de la AASM de 2007 [57]: las apneas obstructivas fueron definidas como el cese completo del flujo oronasal durante al menos 2 ciclos respiratorios, con persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el período de cese del flujo oronasal. Las hipopneas se definieron como una disminución  $\geq 50\%$  de la amplitud de la señal de sonda de presión nasal durante al menos 2 ciclos respiratorios, acompañado de desaturación  $\geq 3\%$  y/o arousal.

En la presente Tesis Doctoral se ha analizado el rendimiento diagnóstico de la señal de SpO<sub>2</sub> como herramienta de detección automática de SAHOS pediátrico, extraída de la PSG hospitalaria (CCHC), de la PR domiciliaria (HUBU) y de un dispositivo portátil, el *Phone Oximeter* (BCCH). A continuación, se describen los principales datos de las diferentes poblaciones bajo estudio.

### **3.1.1. Base de datos del *Pediatric Sleep Unit at the University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital***

Población formada por 176 niños, a quienes se les hizo una PSG hospitalaria (*Polysmith*), de la cual fue extraída la señal de SpO<sub>2</sub>.

Para analizar esta base de datos, utilizaron varios umbrales diagnósticos en función del IAH empleados habitualmente para el diagnóstico de SAHOS infantil [6,70,98]: 1, 3 y 5 eventos/h. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor >0.05) entre los grupos bajo estudio en términos de edad, sexo e IMC. La Tabla 1 recoge los datos sociodemográficos y clínicos de estos sujetos.

### **3.1.2. Base de datos de la Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitario de Burgos**

Se analizaron 50 pacientes, a quienes se les realizó una PSG hospitalaria (*Deltamed Coherence*® 3NT versión 3.0) y una PR domiciliaria (*eXim Apnea Polygraph*) en noches diferentes. Los registros de SpO<sub>2</sub> se obtuvieron de la PR domiciliaria no supervisada.

Se aplicó un IAHo de 3 eventos/h como punto de corte para determinar el diagnóstico de SAHOS, umbral que otros autores han utilizado con frecuencia en sus estudios [70,98,102]. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor >0.05) entre los grupos bajo estudio en términos de edad, sexo e IMC. La Tabla 2 recoge los datos sociodemográficos y clínicos de esta población.

### **3.1.3. Base de datos del *British Columbia Children's Hospital of Vancouver***

Se han estudiado 142 sujetos, a quienes se les realizó una PSG (*Embla Sandman S4500 Polysomnograph*) y una oximetría portátil de forma simultánea en el hospital. La señal de SpO<sub>2</sub> portátil se obtuvo mediante el *Phone Oximeter* [138,139], un dispositivo portátil que integra un *Smartphone* (*iPhone* más reciente o igual al 4S) y un pulsioxímetro (*Masimo SET*®).

Es conocido que un IAH  $\geq 5$  eventos/h indica habitualmente adenoamigdalectomía debido a que el SAHOS moderado-severo es menos probable que se resuelva de forma espontánea [8,95]. Además, un IAH  $\geq 5$  eventos/h se relaciona con mayor riesgo cardiovascular [95]. Por ello, en este trabajo se ha aplicado un punto de corte de 5 eventos/h

formando un grupo de SAHOS moderado-severo (IAH  $\geq 5$  eventos/h) compuesto por 55 niños (38.7%) frente al grupo sin SAHOS moderado-severo (IAH  $< 5$  eventos/h) constituido por 87 niños (61.3%). Nos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor  $> 0.05$ ) entre los grupos bajo estudio en términos de edad, sexo e IMC. La Tabla 3 recoge los datos sociodemográficos y clínicos de esta muestra.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la muestra reclutada en el CCHC empleando 3 umbrales diagnósticos comunes en el SAHOS infantil en función del IAH: 1, 3 y 5 eventos/h.

	IAH $\geq 1$ evento/h		IAH $\geq 3$ eventos/h		IAH $\geq 5$ eventos/h	
	SAHOS negativo	SAHOS positivo	SAHOS negativo	SAHOS positivo	SAHOS negativo	SAHOS positivo
<b>Nº sujetos (%)</b>	30 (17.1)	146 (82.9)	79 (44.9%)	97 (55.1%)	105 (59.7%)	71 (40.3%)
<b>Nº niños (%)</b>	17 (56.7%)	79 (54.1%)	45 (57.0%)	51 (52.6%)	57 (54.3%)	39 (54.9%)
<b>Edad (años)</b>	8.0 [5.0]	7.0 [5.0]	7.0 [5.5]	6.0 [6.0]	7.0 [5.3]	6.0 [6.0]
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	17.7 [6.6]	18.3 [7.5]	18.1 [6.9]	18.4 [7.8]	18.3 [6.4]	18.1 [8.1]
<b>IAH (e/h)</b>	0.6 [0.4]	4.7 [8.9]	1.3 [1.2]	9.3 [12.5]	1.7 [2.1]	11.2 [12.1]

Los datos se proporcionan en términos de mediana [IQR] y nº (%). IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

**Tabla 2.** Características demográficas y clínicas de la muestra reclutada en el HUBU.

Características	Mediana [IQR]
<b>Nº de pacientes</b>	50
<b>Edad (años)</b>	4 [4, 6]
<b>Nº de niños (%)</b>	27 (54.0%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16.42 [15.00, 17.53]
<b>Tiempo de registro (h)</b>	9.05 [8.40, 9.27]
<b>IAH<sub>PSG</sub> (eventos/h)</b>	3.56 [1.21, 17.28]
<b>IAH<sub>HRP</sub> (eventos/h)</b>	5.15 [1.27, 9.79]
<b>ID<sub>3HRP</sub> (eventos/h)</b>	1.89 [0.84, 6.03]
<b>Prevalencia</b>	
<b>IAH<sub>PSG</sub> <math>\geq 1</math> (eventos/h)</b>	40 (80%)
<b>IAH<sub>PSG</sub> <math>\geq 3</math> (eventos/h)</b>	26 (52%)
<b>IAH<sub>PSG</sub> <math>\geq 5</math> (eventos/h)</b>	22 (44%)

Los datos se proporcionan en términos de mediana [IQR] y nº (%). IAH<sub>HRP</sub>: índice de apnea-hipopnea obstructivo derivado de la PR domiciliaria; IAH<sub>PSG</sub>: índice de apnea-hipopnea obstructivo derivado de la PSG hospitalaria; ID<sub>3HRP</sub>: índice de desaturación del 3% derivado de la PR domiciliaria; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil.

**Tabla 3.** Características demográficas y clínicas de los niños participantes en el BCCH y división en grupos empleando un punto de corte de diagnóstico de 5 eventos/h.

Características	Todos	Grupo IAH <5	Grupo IAH ≥5	p-valor
Nº de pacientes (%)	142	87 (61.3%)	55 (38.7%)	-
Edad (años)	9 [7]	10 [6]	8 [8]	N.S.
Nº de niños (%)	85 (59.9%)	47 (54.0%)	38 (69.1%)	N.S.
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	18.4 [7.99]	17.57 [6.12]	20.07 [11.69]	N.S.
IAH (eventos/h)	2.65 [8.30]	1.20 [1.58]	13.10 [17.85]	$p < 0.01$

Los datos se proporcionan en términos de mediana [IQR] y nº (%). IAH: índice de apnea-hipopnea; IMC: índice de masa corporal; N.S.: diferencias no significativas.

### 3.2. Marco metodológico general

En la investigación desarrollada durante la presente Tesis Doctoral se ha empleado una metodología basada en las tres etapas básicas de análisis automático de señales biomédicas: extracción, selección y clasificación de características. Además, según sugiere la AASM, previamente se ha aplicado una etapa de pre-procesado de la señal de SpO<sub>2</sub>, orientada a la detección y eliminación de los artefactos presentes en cada registro, principalmente debidos a los movimientos de los pacientes. En primer lugar, se ha desarrollado una etapa de extracción de variables para caracterizar exhaustivamente la señal de SpO<sub>2</sub>. Para ello, se han aplicado métodos de procesado de diferente naturaleza (dominio del tiempo y de la frecuencia; enfoque lineal y no lineal). Posteriormente, se ha implementado una etapa de selección de características partiendo del conjunto completo de variables oximétricas, del cual se ha derivado automáticamente un subconjunto óptimo orientado a maximizar la capacidad diagnóstica de la señal de SpO<sub>2</sub>. Para ello, se han evaluado diferentes técnicas de reducción de dimensionalidad. Finalmente, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de cada subconjunto de características al ser aplicado como entrada a diferentes clasificadores automáticos. El objetivo de los métodos de reconocimiento automático de patrones analizados ha sido implementar una clasificación binaria, es decir, diferenciar entre niños sin SAHOS (SAHOS negativo) y pacientes con SAHOS (SAHOS positivo), en función de diferentes umbrales de diagnóstico clínico de la enfermedad. Para la validación de los métodos automáticos de ayuda al diagnóstico propuestos, se ha aplicado un enfoque de *bootstrapping*, asegurando la generalización de los resultados alcanzados. Todos los algoritmos de procesado automático de la señal han sido implementados mediante la herramienta de desarrollo software Matlab® R2015a (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

### 3.2.1 Etapa de pre-procesado

Se trata de una etapa común en los estudios basados en el procesado de registros biomédicos, siendo fundamental para la obtención de resultados apropiados en etapas posteriores. En la señal de SpO<sub>2</sub> es habitual la presencia de artefactos debido a movimientos del paciente. En esta Tesis Doctoral, los registros de SpO<sub>2</sub> procedentes de la oximetría nocturna fueron grabados y analizados *offline* en busca de muestras nulas y cambios mayores de 4%/s en la amplitud de la señal [165], ambos relacionados con pérdidas de contacto con el sensor causadas por movimientos del paciente.

### 3.2.2 Etapa de extracción de características

#### 3.2.2.1. Momentos estadísticos en el dominio del tiempo y de la frecuencia

Las desaturaciones típicas de los eventos de apnea modifican las características del histograma de datos de la señal de oximetría nocturna de los pacientes con SAHOS [110-112]. Los momentos estadísticos de orden 1 a 4 centrados en la media ( $M1 - M4$ ) permiten parametrizar diferentes características básicas de una distribución de datos, lo que los hace útiles para capturar las diferencias en el perfil nocturno de oximetría entre niños con y sin SAHOS. La media aritmética, varianza, *skewness* y *kurtosis* permiten cuantificar la tendencia central, dispersión, asimetría y concentración de los datos, respectivamente [166]. Para aplicar estos estadísticos a los registros de oximetría en el dominio del tiempo, se construyó el histograma de amplitudes de SpO<sub>2</sub> (%) a partir de las muestras de cada registro, extrayendo las siguientes variables:

- Media ( $M1t$ ), varianza ( $M2t$ ), *skewness* ( $M3t$ ) y *kurtosis* ( $M4t$ ) en el dominio del tiempo.

De forma similar, para calcular estas características en el dominio de la frecuencia, se construyó el histograma a partir de la amplitud de la PSD (W/Hz) en cada componente frecuencial [110,111], calculando posteriormente las siguientes variables:

- Media ( $M1f$ ), varianza ( $M2f$ ), *skewness* ( $M3f$ ) y *kurtosis* ( $M4f$ ) en el dominio de la frecuencia.

$M1t-M4t$  y  $M1f-M4f$  se han aplicado con anterioridad dentro del contexto del SAHOS en adultos [110-112]. En esta Tesis Doctoral estas variables se han empleado para caracterizar exhaustivamente las variaciones de la señal de SpO<sub>2</sub> en la ayuda al diagnóstico del SAHOS infantil [98,161-163].

### 3.2.2.2. Análisis espectral de la señal de $SpO_2$

La repetición continuada de los episodios de apnea en enfermos con SAHOS origina cambios en la amplitud de la señal de oximetría con cierta periodicidad [167]. Estudios previos han demostrado que la banda de frecuencias comprendida entre 0.021 y 0.040 Hz se ve alterada por estos cambios repetitivos, por lo que el análisis en el dominio de la frecuencia de la señal de  $SpO_2$  puede proporcionar información relevante para la detección de la enfermedad en niños [98].

Se ha aplicado el método de Welch para estimar la PSD de cada registro de oximetría nocturna [168]. Posteriormente, se han extraído diferentes características de la PSD de cada señal, tanto características espectrales convencionales basadas en potencias y amplitudes de pico, como otros parámetros de cuantificación menos comunes en este contexto, como la frecuencia mediana o la entropía espectral [98,161]:

- Potencia total de la señal ( $P_T$ ), calculada como el área bajo la función de la PSD.
- Amplitud de pico del espectro en la banda de interés ( $AP$ ), que representa la potencia en valor absoluto asociada a la componente frecuencial dominante de la señal y viene determinada por el máximo del espectro en la banda de frecuencias de interés.
- Área encerrada en la banda de frecuencias de interés del espectro ( $P_R$ ), que representa la potencia relativa en la región de interés y viene dada por la relación entre la potencia en la banda de frecuencias de interés y la potencia total de la señal.
- Frecuencia mediana ( $FM$ ), la cual se define como la componente espectral para que la potencia total de la señal se reparte al 50% a ambos lados de la misma en el espectro de frecuencias. Permite caracterizar de forma global toda la información espectral contenida en la PSD, asignando valores reducidos a aquellas señales con la potencia espectral comprimida en bajas frecuencias, mientras que cuando las componentes espectrales más significativas se encuentran en altas frecuencias, el valor de  $FM$  será más elevado.
- Entropía espectral de Shannon ( $SE$ ), comúnmente empleada para cuantificar en qué grado el espectro de frecuencias de la señal muestra un perfil plano. Valores elevados de  $SE$  implican un contenido espectral ensanchado (plano), lo que se traduce en un rango amplio de componentes espectrales significativas o, lo que es lo mismo, un mayor desorden en el dominio del tiempo.

$P_T$ ,  $AP$ ,  $P_R$ , así como  $FM$  y  $SE$  han sido empleadas con anterioridad dentro del contexto del SAHOS en adultos [110-112,167,169]. En esta Tesis Doctoral, estas variables se han empleado para caracterizar exhaustivamente las variaciones de la señal de  $SpO_2$  en la ayuda al diagnóstico del SAHOS infantil [98,161-163].

### 3.2.2.3. *Análisis no lineal*

Las estrategias tradicionales de procesamiento de señales biomédicas se han basado principalmente en algoritmos lineales, como el análisis de Fourier o los momentos estadísticos básicos. Estas técnicas extraen información muy valiosa, pero por sí solas no son capaces de representar por completo todas las actividades biológicas. Además, se deben emplear con precaución cuando las series temporales presentan épocas no estacionarias o no lineales, como ocurre típicamente en los registros biomédicos [103]. En los últimos años, se ha observado que la aplicación de métodos no lineales derivados de la teoría del caos es capaz de proporcionar información adicional sobre el comportamiento de las señales biomédicas en general y de la señal de  $SpO_2$  en particular [107,109]. En la presente Tesis Doctoral se ha estudiado la forma en que los eventos de apnea típicos del SAHOS modifican las características no lineales del perfil nocturno de  $SpO_2$  en niños con sospecha de padecer esta enfermedad. Existen diferentes métodos no lineales que permiten evaluar los registros biológicos desde distintos enfoques y profundizar en su naturaleza no lineal. A continuación, se detallan brevemente las principales características de cada uno de los métodos empleados en esta investigación:

- Entropía Muestral (*SampEn*) [104]. Se trata de una familia de parámetros estadísticos que permite cuantificar la irregularidad en series temporales. *SampEn* evalúa patrones dominantes y subdominantes, asignando un valor de entropía más elevado a las series de datos con mayor irregularidad.
- Medida de la Tendencia Central (*CTM*) [105]. Cuantificar la variabilidad de una serie de datos mediante la representación de diagramas de diferencias de segundo orden. Valores pequeños de *CTM* implican mayor dispersión, es decir, series de datos de mayor variabilidad.
- Complejidad de Lempel–Ziv (*LZC*) [170]. Cuantifica el número de patrones diferentes contenidos en una secuencia. El contador de complejidad se incrementa en una unidad cada vez que se encuentra una nueva subsecuencia. Tras normalizarlo, la medida de complejidad refleja la tasa de nuevos patrones.



- Entropía de múltiples escalas (*MSE*) [171]. *MSE* permite cuantificar la complejidad de una señal teniendo en cuenta las múltiples escalas temporales inherentes a las señales biológicas, las cuales no son habitualmente consideradas por las medidas de entropía tradicionales. El algoritmo se basa en la aplicación sucesiva de *SampEn* sobre diferentes versiones “de grano grueso” de la señal original. Cada una de las sucesivas secuencias de grano grueso caracteriza un estado dinámico del sistema en escalas temporales cada vez mayores [171]. Si en la mayor parte de las escalas los valores de entropía de una serie temporal *a* están por encima de los de otra serie *b*, se considera que la serie *a* es más compleja que la serie *b*. Una vez construida la curva *MSE*, que representa la evolución de *SampEn* en las diferentes escalas, puede ser parametrizada mediante el valor individual en escalas de particular relevancia ( $SE_n$ ), pendientes ( $Slp_{n-m}$ ) y áreas ( $Ar_{n-m}$ ) entre diferentes rangos de escalas, así como el valor de la escala para el que se alcanza un determinado hito ( $\tau$ ), como la entropía máxima o la máxima diferencia [162].
- Dinámica simbólica [172,173]. La dinámica simbólica se basa en la partición del rango de valores de la serie de datos (50%-100% en el caso de la amplitud de la señal de SpO<sub>2</sub>) en un número finito de regiones no solapadas para cuantificar los cambios de amplitud de la señal. Cada una de estas regiones se representa mediante un símbolo, de forma que cada muestra de la señal se mapea en el correspondiente símbolo, transformando la serie original en una secuencia de símbolos. Posteriormente, éstos se agrupan formando palabras y se construye el histograma de palabras para cuantificar la frecuencia de aparición de cada una de ellas. Para cuantificar la dinámica de la secuencia de símbolos y, por consiguiente, de la señal original, es posible extraer los siguientes parámetros del histograma [163]: la probabilidad relativa de palabras de especial relevancia ( $PW_{\{sss\}}$ ); el número de “palabras prohibidas” ( $FW$ ), que representa las subsecuencias de símbolos que menos se repiten; o la entropía de símbolos (*SymbEn*), que se mide como la entropía de Shannon del histograma, con el objetivo de determinar si existen palabras dominantes (que se repiten significativamente más que el resto).

Los métodos no lineales *SampEn*, *CTM* y *LZC*, así como *MSE* y la dinámica simbólica han sido empleados con anterioridad dentro del contexto del SAHOS en adultos

[110-112,174-179]. En esta Tesis Doctoral, estos métodos se han empleado para caracterizar exhaustivamente los cambios en la dinámica no lineal de la señal de SpO<sub>2</sub> en la ayuda al diagnóstico del SAHOS infantil [98,161-163].

#### 3.2.2.4. Índices de oximetría clásicos

En la investigación desarrollada en la Tesis Doctoral, se han incorporado al conjunto de partida de características de oximetría diferentes índices oximétricos comúnmente utilizados en la práctica clínica debido a su fácil interpretación. De hecho, a pesar de que la evidencia científica demuestra que infraestiman el diagnóstico de SAHOS, han demostrado aportar información útil en el *screening* de esta enfermedad [20,86,91]. Además, estos índices de oximetría convencionales se han empleado como modelos de referencia para evaluar la calidad de los resultados alcanzados por las metodologías de reconocimiento automático de patrones propuestas [98,161-163]. Concretamente, se han calculado de forma automática las siguientes características:

- $Sat_{MIN}$ , saturación de oxígeno media ( $Sat_{AVG}$ ) durante el tiempo de registro y  $CT_{95}$ .
- Índice de desaturación del 2% ( $ID_2$ ),  $ID_3$  e  $ID_4$ . Para cuantificar estos índices se ha empleado la definición de desaturación utilizada en el estudio desarrollado por Magalang *et al* [165]: se ha considerado desaturación a un descenso en la amplitud de la señal de SpO<sub>2</sub> de al menos la cantidad prefijada (2%, 3% o 4%) respecto a un umbral, durante al menos 10 segundos y a una tasa superior o igual a 0.1 puntos porcentuales por segundo (%/s), retornando a un entorno del 1% del valor inicial en menos de 60 s. El umbral es igual a la saturación media en el minuto anterior, sin considerar los períodos de desaturación, y se actualiza cada minuto. El valor inicial del umbral es igual al valor medio de SpO<sub>2</sub> en los 3 primeros minutos. Finalmente, para obtener el ID, el número total de eventos se pondera por el número total de horas de registro.

### 3.2.3 Etapa de selección de características

Tras la etapa de extracción de características, la información contenida en cada registro de SpO<sub>2</sub> queda parametrizada mediante un conjunto de variables e índices de oximetría. Estas variables se pueden agrupar en un vector o patrón de características que

representa a cada sujeto de la población bajo estudio. Cada patrón se utiliza como entrada a una etapa posterior de reconocimiento de patrones, cuyo objetivo será determinar la presencia o ausencia de la patología. Al utilizar de forma conjunta todas las características obtenidas de un mismo registro de SpO<sub>2</sub>, se pretende incrementar la capacidad diagnóstica de la oximetría. Sin embargo, es posible aumentar el rendimiento de la etapa de reconocimiento de patrones implementando una etapa intermedia de selección de características o reducción de dimensionalidad. El objetivo de la selección de características es identificar, partiendo de un conjunto inicial de variables, el subconjunto de las mismas que maximiza el rendimiento (a través de un estadístico o métrica de capacidad predictiva) del clasificador automático seleccionado [112,180]. A pesar de reducir la información de entrada al sistema de reconocimiento de patrones, la selección de características proporciona importantes ventajas [112]:

- Permite eliminar información redundante, es decir, variables con un grado elevado de información compartida (correlación).
- Permite detectar las características más relevantes para el problema bajo estudio, así como aquellas que mejor se complementan entre sí.
- Reduce la complejidad del método de reconocimiento de patrones y, como consecuencia, reduce el riesgo de *overfitting* (sobre-entrenamiento), con lo que la capacidad de generalización del clasificador se incrementa.

En esta Tesis Doctoral se evaluaron dos enfoques diferentes de selección de características [161-163]: (i) *filter*, que determina el conjunto óptimo independientemente del clasificador empleado en etapas posteriores; (ii) *embedded*, que realiza la selección de forma simultánea a la configuración/optimización del clasificador. A continuación, se describen las metodologías empleadas:

- *Fast correlation-based filter* (FCBF) [181]. FCBF es un algoritmo de selección de características independiente de la técnica de reconocimiento de patrones empleada en etapas posteriores. Se basa en la *symmetrical uncertainty* (SU), que mide el grado de relación entre dos variables. SU toma valores entre 0 y 1. Un valor de SU igual a 0 indica que las variables son independientes. Por el contrario, un valor de SU igual a 1 implica que el conocimiento de una variable equivale a poder predecir completamente la otra [181]. FCBF consta de dos fases: análisis de relevancia y análisis de redundancia. En la primera fase, se mide la relación entre cada una de las

características extraídas y una variable objetivo representativa del problema bajo estudio. En esta Tesis Doctoral, esta variable es el IAH. Por lo tanto, un mayor valor de  $SU$  en esta primera etapa indicará mayor relación entre la variable y el SAHOS infantil, lo que permite establecer un ranking de variables en función de su relevancia para el problema bajo estudio. En la segunda fase, se calcula la  $SU$  entre cada par de características, empezando por las más relevantes. Cuando la  $SU$  entre dos características supera el valor de  $SU$  entre la de menor ranking y la variable objetivo, entonces se considera que la característica de menor ranking es redundante y será descartada. El conjunto óptimo de características será el formado por aquellas variables que no hayan sido descartadas tras ambas etapas de filtrado.

- *Forward stepwise logistic regression* (FSLR) [182]. Se trata de un procedimiento iterativo que permite evaluar la capacidad discriminadora de un grupo de variables como entrada a un modelo de RL. Mediante esta metodología, las variables entran y salen del modelo de RL de una en una y de modo secuencial, creando diferentes subconjuntos anidados. 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 en cada iteración, se comparan dos modelos de RL que se diferencian en un grado de libertad (uno que incluye la variable bajo análisis y otro sin ella) mediante la prueba de la LR [182]. De esta forma, la importancia de una variable se define en términos del  $p$ -valor arrojado por este test estadístico. El algoritmo FSLR comprueba si las variables independientes son significativas y decide su inclusión o eliminación del modelo en función de sendos umbrales de significación predefinidos por el investigador.

Finalmente, es importante indicar que, en los estudios realizados, los métodos de selección de características se han implementado bajo un enfoque de *bootstrapping*. El método de reducción de dimensionalidad empleado en cada caso (FCBF o FSLR) se ha repetido de forma iterativa 1000 veces sobre sendos subconjuntos de entrenamiento o réplicas de *bootstrap* (*bootstrap replicates*) [161-163]. Tras cada iteración, se han almacenado las características seleccionadas automáticamente, de forma que finalmente, solo han pasado a formar parte del subconjunto óptimo final aquellas variables seleccionadas un número de veces superior al umbral determinado por el investigador.

### 3.2.4 Etapa de clasificación de características

En esta Tesis Doctoral, la etapa de reconocimiento automático de patrones o clasificación de características tiene como objetivo determinar la presencia o ausencia de SAHOS en cada sujeto de la población de estudio en función de las características obtenidas de la señal de SpO<sub>2</sub>. De forma particular, en el trabajo de Álvarez *et al* [163], estos índices oximétricos se han complementado mediante variables antropométricas y clínicas, como el IMC o la edad. El patrón formado por el subconjunto óptimo de características determinado en la etapa anterior ha sido utilizado para clasificar a cada paciente. En la literatura, existen diferentes métodos de clasificación de patrones que pueden ser aplicados para implementar esta tarea. En esta Tesis Doctoral se han validado algunos de los clasificadores estadísticos más ampliamente utilizados en el contexto de la ayuda al diagnóstico automático del SAHOS infantil: LDA [87,101,114,115] y RL [20,41,98,162,174]. Además, también se ha evaluado el modelo de clasificación binaria QDA, que es una alternativa menos restrictiva que LDA, aunque ha sido utilizado de forma marginal en el contexto de ayuda al diagnóstico del SAHOS [116]. A continuación, se describen brevemente estos tres algoritmos [161,183]:

- Análisis discriminante lineal (LDA). Las reglas de clasificación basadas en el análisis discriminante modelan cada función de densidad condicional de la clase como una distribución normal multivariante [183]. En el caso más simple, el clasificador LDA asume igualdad de las matrices de covarianzas, estableciendo una frontera de decisión lineal. Bajo la asunción de normalidad y homocedasticidad, el discriminante lineal minimiza la función de error.
- Análisis discriminante cuadrático (QDA). En un 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 [183].
- Regresión logística (RL). Los clasificadores basados en regresión logística no asumen *a priori* condiciones de normalidad ni homocedasticidad. RL modela la función de densidad de probabilidad como una distribución de Bernuilli y emplea la razón de máxima verosimilitud para determinar los coeficientes del modelo de clasificación [183].

### 3.2.5 Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico, tanto de los datos clínicos como de los resultados obtenidos durante la investigación, se ha empleado el software de análisis matemático Matlab® R2015a (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) y el software de estadística IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Se han empleado los test de Kolmogorov-Smirnoff y de Levene para evaluar la normalidad y la homocedasticidad de las distribuciones de datos, respectivamente. En los diferentes estudios, se ha comprobado que los datos no seguían una distribución normal y no había igualdad de varianzas. De acuerdo con ello, el análisis descriptivo de las variables se ha realizado en términos de su mediana y rango intercuartil. De forma similar, se ha aplicado el test no paramétrico de Mann-Whitney para valorar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con y sin SAHOS, de acuerdo a los grupos obtenidos tras aplicar los diferentes umbrales de diagnóstico clínico bajo estudio. Se ha considerado que existían diferencias significativas para un umbral de significación de  $p$ -valor  $<0.05$ .

Para validar de forma apropiada la generalización de las metodologías propuestas, se ha empleado un enfoque de *bootstrapping*. Concretamente, se ha implementado el conocido *bootstrap* 0.632, que es particularmente útil para estimar métricas de rendimiento diagnóstico en conjuntos pequeños de datos [98,102,184]. Dado un conjunto inicial de datos (instancias) de tamaño  $N$ , el método de *bootstrap* 0.632 emplea remuestreo de instancias con reemplazamiento para construir  $M$  nuevos conjuntos denominados “réplicas de *bootstrap*”, cada uno de ellos compuesto también por  $N$  instancias. Para cada réplica  $m_i$  ( $1 \leq i \leq M$ ), cada instancia del conjunto de datos original puede ser seleccionada múltiples veces con igual distribución de probabilidad (uniforme), es decir, todas las réplicas contendrán instancias repetidas. Como consecuencia, para cada réplica de *bootstrap* existirán una serie de instancias del conjunto original que no habrán sido elegidas. En cada iteración  $i$  ( $1 \leq i \leq M$ ) del algoritmo de validación, el conjunto (réplica)  $m_i$  se emplea para entrenar la metodología, mientras que las instancias que no han sido seleccionadas como parte de la réplica y que, por tanto, no han intervenido en el entrenamiento de los modelos, se emplean como conjunto independiente de validación. Para obtener una estimación eficiente del IC 95%, se aconseja fijar un número de réplicas de *bootstrap* de  $M = 1000$  [184]. De acuerdo con el método de *bootstrap* 0.632, las métricas de rendimiento diagnóstico en cada iteración se obtienen como la suma ponderada de dos contribuciones, tanto en las réplicas de entrenamiento (0.632 veces el valor de la métrica en el conjunto de entrenamiento) como

en su correspondiente par de test (0.368 veces su valor en el conjunto de test). Finalmente, el valor final de cada métrica se obtiene promediando los valores obtenidos en las  $M$  iteraciones de *bootstrap*.

Como medidas de rendimiento diagnóstico, se han empleado las métricas comúnmente proporcionadas por las matrices de confusión de 2 clases (clasificación binaria): Se, que representa la tasa de verdaderos positivos, es decir, el porcentaje de niños con SAHOS correctamente clasificados; Sp, que representa la tasa de verdaderos negativos, es decir, los niños sin SAHOS correctamente detectados; el PPV, que mide cuántos de los pacientes clasificados como positivos (niños con SAHOS) tienen realmente la enfermedad; NPV, que mide cuántos de los niños clasificados como negativos (no SAHOS) no presentan realmente la patología; LR+, que calcula la relación entre la tasa de verdaderos positivos (Se) y la tasa de falsos positivos (1-Sp); LR-, que calcula la relación entre la tasa de falsos negativos (1-Se) y la tasa de verdaderos negativos (Sp); y Acc, que calcula la proporción global de sujetos correctamente clasificados. Además, se han construido curvas ROC y se ha calculado el AUC como métrica de rendimiento global de los métodos propuestos.





## 4. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

En el presente capítulo se muestran los artículos publicados en esta Tesis Doctoral presentada mediante el formato de compendio de publicaciones. Los 4 artículos han completado el proceso de revisión de revistas indexadas en el *Journal Citation Reports*. Cada artículo viene precedido de su información bibliográfica básica (título, autores, revista, año de publicación, volumen y páginas) y contiene un resumen en castellano. El resto de producción científica realizada durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral se enumera en el Anexo A.



## 4.1. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea

Andrea Crespo<sup>1,2</sup>, Daniel Álvarez<sup>1,2</sup>, Leila Kheirandish-Gozal<sup>3</sup>, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal<sup>2</sup>, Ana Cerezo-Hernández<sup>1</sup>, David Gozal<sup>3</sup>, Roberto Hornero<sup>2</sup>, Félix del Campo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, c/ Dulzaina 2, 47012 Valladolid, Spain.

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011 Valladolid, Spain.

<sup>3</sup>Section of Sleep Medicine, Department of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA.

### Resumen

**Objetivo.** Se proponen una variedad de modelos estadísticos basados en la oximetría nocturna para simplificar la detección de niños con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). A pesar de la utilidad reportada, son necesarios más análisis comparativos exhaustivos. Este estudio tiene como objetivo evaluar modelos habituales de clasificación binaria basados en la oximetría para la detección de SAOS infantil.

**Métodos.** Se adquirieron registros de oximetría nocturna procedentes de la polisomnografía hospitalaria de 176 niños remitidos por sospecha clínica de SAOS. Para la optimización de los modelos y su validación independiente se crearon aleatoriamente múltiples conjuntos de datos de entrenamiento y test mediante *bootstrapping*. La saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) de cada niño se parametrizó mediante 17 características. Se aplicó el algoritmo *fast correlation-based filter* (FCBF) para buscar las características óptimas. Se evaluó el poder discriminatorio de tres algoritmos estadísticos de reconocimiento de patrones: análisis discriminante lineal (LDA), análisis discriminante cuadrático (QDA) y regresión logística (RL). El rendimiento de cada modelo automático fue evaluado para los tres puntos de corte habituales de diagnóstico polisomnográfico de SAOS pediátrico: 1, 3 y 5 eventos/h.

**Resultados.** Los mejores rendimientos de *screening* se obtuvieron al aplicar el punto de corte de 1 evento/h para SAOS infantil leve-a-severo. El modelo RL alcanzó una precisión del 84.3% (IC95% 76.8-91.5%) y una AUC de 0.89 (IC95% 0.83-0.94), mientras que QDA alcanzó un PPV de 96.5% (IC95% 90.3-100%) y AUC de 0.91 (IC95% 0.85-0.96). Además, los modelos RL y QDA alcanzaron precisiones diagnósticas del 82.7% (IC95% 75.0-89.6%) y del 82.1% (IC95% 73.8-89.5%) para un punto de corte de 5 eventos/h, respectivamente.

**Conclusiones** El análisis automático de la oximetría nocturna podría ser utilizado para desarrollar herramientas de *screening* eficaces y precisas en el diagnóstico de SAOS infantil.

## **Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea**

Andrea Crespo,<sup>1,2</sup> Daniel Álvarez,<sup>1,2</sup> Leila Kheirandish-Gozal,<sup>3</sup> Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal,<sup>2</sup> Ana Cerezo-Hernández,<sup>1</sup> David Gozal,<sup>3</sup> Roberto Hornero,<sup>2</sup> Félix del Campo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pneumology Service, Río Hortega University Hospital, c/ Dulzaina 2, 47012 Valladolid, Spain.

<sup>2</sup> Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011 Valladolid, Spain.

<sup>3</sup> Section of Sleep Medicine, Dept. of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, IL, 60637, USA.

**Corresponding Author.** Félix del Campo, Unidad de Sueño-Ventilación, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, c/ Dulzaina 2, 47012 – Valladolid, España. Tlfn.: +34 983 420400-85776. E-mail: [fsas@telefonica.net](mailto:fsas@telefonica.net)

ORCID Félix del Campo: 0000-0002-4554-2167

**Acknowledgements - Support statement.** This research has been partially supported by the project 153/2015 of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), the project VA037U16 from the Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and European Regional Development Fund (FEDER), and projects RTC-2015-3446-1 and TEC2014-53196-R from the Ministerio de Economía y Competitividad and FEDER. L. Kheirandish-Gozal is supported by NIH grant 1R01HL130984-01. D. Álvarez was in receipt of a Juan de la Cierva grant IJCI-2014-22664 from the Ministerio de Economía y Competitividad.

## **ABSTRACT**

**Purpose.** A variety of statistical models based on overnight oximetry has been proposed to simplify the detection of children with suspected obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Despite the usefulness reported, additional thorough comparative analyses are demanded. This study was aimed at assessing common binary classification models from oximetry for the detection of childhood OSAS.

**Methods.** Overnight oximetry recordings from 176 children referred for clinical suspicion of OSAS were acquired during in-lab polysomnography. Several training and test datasets were randomly composed by means of bootstrapping for model optimization and independent validation. For every child, blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) was parameterized by means of 17 features. Fast correlation-based filter (FCBF) was applied to search for the optimum features. The discriminatory power of three statistical pattern recognition algorithms was assessed: linear discriminant analysis (LDA), quadratic discriminant analysis (QDA) and logistic regression (LR). The performance of each automated model was evaluated for the three common diagnostic polysomnographic cut-offs in pediatric OSAS: 1, 3 and 5 events/h.

**Results.** Best screening performances emerged using the 1 event/h cut-off for mild-to-severe childhood OSAS. LR achieved 84.3% accuracy (95% CI 76.8%-91.5%) and 0.89 AUC (95% CI 0.83-0.94) while QDA reached 96.5% PPV (95% CI 90.3%-100%) and 0.91 AUC (95% CI 0.85%-0.96%). Moreover, LR and QDA reached diagnostic accuracies of 82.7% (95% CI 75.0%-89.6%) and 82.1% (95% CI 73.8%-89.5%) for a cut-off of 5 events/h, respectively.

**Conclusions.** Automated analysis of overnight oximetry may be used to develop reliable as well as accurate screening tools for childhood OSAS.

*Keywords.* Pediatric obstructive sleep apnea syndrome; overnight oximetry; unattended oximetry; automated signal processing; pattern recognition.

## Introduction

Childhood obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a prevalent yet relatively under-diagnosed condition [1]. According to the American Academy of Pediatrics, OSAS affects 1% to 5% of children in the general pediatric population [2]. Untreated OSAS has been associated with adverse consequences affecting multiple organ systems in infants and young children, reducing overall health and quality of life while increasing healthcare use and associated costs [1, 2]. Thus, it is important to screen for the presence of the disease in children showing symptoms in order to perform early and timely diagnosis and treatment, an issue that has been recently re-emphasized by the American Academy of Pediatrics [2]. In-laboratory polysomnography (PSG) is the gold standard test for OSAS [2, 3]. However, the availability and accessibility of specialized sleep laboratories is too limited to match clinical needs [4, 5]. In addition, PSGs are onerous and also intrusive and relatively inconvenient for children and caretakers, which hampers their widespread implementation [6].

The aforementioned drawbacks have led to an extensive search for screening tools over the last decade [1, 2, 7, 8]. Overnight oximetry has emerged as a potentially useful screening approach due to their simplicity and suitability in children [3, 9-14]. In this context, the oxygen desaturation index (ODI) is the most widely used oximetry marker [5, 10, 12]. Nevertheless, besides the number of desaturations, there is a lot of additional information present in the oximetric recordings. In this regard, automated signal processing and pattern recognition techniques are able to optimize the diagnostic capability of oximetry leading to a more reliable and effective approach [9, 14]. A recent multicenter study evaluating more than 4,000 overnight oximetry recordings indicated that machine-learning approaches enable accurate identification of children with OSAS [15].

In the framework of automated pattern recognition, statistical classifiers model the characteristics of the problem under study, leading to automated tools able to assist physicians in their daily practice. Particularly, linear discriminant analysis (LDA) [9, 16-18] and logistic regression (LR) [10, 14, 19, 20] have been previously used with relative success for binary classification of children suspected of suffering from OSAS. Similarly, quadratic discriminant analysis (QDA) also provides a suitable alternative, but has been marginally assessed in this context [21]. Nevertheless, a thorough review reveals that no previous studies have extensively assessed the performance of these classification approaches when using different cut-off criteria for the diagnosis of childhood OSAS. We hypothesized that a comprehensive comparative analysis could provide essential information that would enable widespread use of automated processing of overnight oximetric recordings as a screening tool for pediatric OSAS. Therefore, the aim of this

study was to design and assess several statistical binary classifiers based on overnight oximetry using different clinically used cut-offs for pediatric OSAS.

## **Materials and methods**

### ***Participants***

A total of 176 consecutive otherwise healthy children (97 boys and 79 girls) ranging from 1 to 13 years of age composed our dataset. All children were referred by pediatricians to the Pediatric Sleep Unit at the University of Chicago Medicine Comer Children's Hospital (Chicago, IL, USA) for evaluation of habitual snoring and suspected OSAS. Enrolment criteria included habitual snoring and/or witnessed breathing pauses during sleep as reported by their parents or caretakers. The Institution's Ethical Review Committee approved the study protocol (#IRB14-1241) and informed consent was obtained from all caretakers prior to the enrolment.

### ***Sleep studies***

Children's sleep was monitored using a digital polysomnography system (Polysmith; Nihon Kohden America Inc., CA, USA) [22]. Blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ) recordings using pulse oximetry were acquired during overnight PSG (sampling frequency 25 Hz) and subsequently exported for offline processing.

All PSGs were manually scored by trained sleep technologists to derive the apnea-hypopnea index (AHI). The 2012 American Academy of Sleep Medicine scoring rules for children were used to quantify sleep and cardiorespiratory events [23]. In order to extensively assess the screening ability of the proposed classification models, we used several AHI cut-off values routinely used for establishing the diagnosis of OSAS [2, 8, 14], namely 1, 3, and 5 events/h. Table 1 summarizes the main characteristics of the dataset.

### ***Automated processing of oximetric recordings***

Three signal processing stages were implemented: feature extraction, feature selection, and pattern recognition.

#### ***Feature extraction***

The aim of this stage was to exhaustively characterize oximetry dynamics in every child. To conduct this critical initial step, several oximetric indices were computed:

- i. Desaturations due to apneic events modify the shape and thus the characteristics of the oximetric data distribution. Conventional first- to fourth-order statistical moments, i.e., mean ( $M1t$ ), variance ( $M2t$ ), skewness ( $M3t$ ), and kurtosis ( $M4t$ ), are suitable as well as simple measures able to parameterize these changes in the histogram of  $SpO_2$  amplitudes [14, 24].



- ii. The power spectral density (PSD) function is able to reflect the occurrence of (pseudo)periodic desaturations at each frequency [9, 14]. The PSD of each SpO<sub>2</sub> signal was parameterized by means of first- to fourth-order statistical moments (*MI<sub>f</sub>-M<sub>4f</sub>*). In addition, the median frequency (*MF*) and spectral entropy (*SE*) were computed to quantify the degree of flatness of the power distribution [14]. Similarly, the total signal power (*P<sub>T</sub>*), as well as the peak amplitude (*PA*) and relative power (*P<sub>R</sub>*) in a common apnea frequency band for children (0.021 – 0.040 Hz) were computed to measure changes in the PSD function due to desaturations [14, 24, 25].
- iii. In the framework of long-term overnight oximetric recordings, nonlinear measures have widely demonstrated to provide complementary information to conventional spectral techniques. Particularly, sample entropy (*SampEn*), central tendency measure (*CTM*), and Lempel-Ziv complexity (*LZC*) were computed due to their ability to quantify slight changes in irregularity, variability and complexity of nocturnal SpO<sub>2</sub> [14, 26].
- iv. Finally, the conventional 3% oxygen desaturation index (ODI3) was automatically scored and included in the initial feature space in order to quantify the number of drops per hour of recording greater than or equal to 3% from baseline [12].

#### *Feature selection*

For each child, all 17 features derived from the oximetry signal were jointly used to characterize the presence of pediatric OSAS. This initial feature set gather valuable information able to detect the disease. Nevertheless, an improved as well as reduced feature subset can be derived by applying a feature selection algorithm. Previous works have shown that feature selection and dimensionality reduction algorithms enhances the prediction ability of oximetric features in the context of OSAS diagnosis [24, 26, 27]. In this study, the fast correlation-based filter (FCBF) was applied. FCBF is a filter methodology for feature selection independent of the classifier used in the subsequent classification stage [28]. FCBF automatically inspect the original feature space to search for the most relevant as well as non-redundant variables. In order to guide this search, the symmetrical uncertainty (SU) is used [28]. SU is a measure of predictability between two variables based on the information shared between them, i.e. it quantifies the amount of knowledge we can infer about the first variable using the information present in the second one. The higher the SU the higher the predictability, i.e., the information shared between variables. In the context of pediatric OSAS, we considered that a variable is more relevant for characterizing the disease if it shares as much information as possible with the AHI, which is the clinical index used by physicians to establish the presence of the disease and characterize its severity.

FCBF implements two consecutive filtering stages [28]: firstly, a relevance analysis and secondly, a redundancy-based variable selection. In order to measure the degree of relevancy of every variable from the original feature space, the association between each oximetric feature and the severity of the disease was estimated: the  $SU_i$  between each oximetric feature ( $X_i$ ) and the actual AHI from standard PSG ( $Y$ ) was computed. Subsequently, all the variables from the original feature space are ranked in decreasing order of  $SU_i$ , i.e., in decreasing order of relevancy for the problem under study. In this research, all the oximetric features were considered potentially relevant. Finally, the redundancy filtering stage is implemented as follows: (i)  $SU_{i,j}(i,j)$  is computed between each pair of features according to the previous relevancy-based ranking so that feature  $i$  is ranked higher (more relevant) than feature  $j$ ; (ii) if  $SU_{i,j} \geq SU_i$ , then feature  $j$  is removed because it is highly correlated with feature  $i$  and its valuable information linked with OSAS is smaller and can be derived from feature  $i$ . Therefore, the feature subset built by means of FCBF was composed of the most relevant and non-redundant variables from the proposed oximetric feature space.

In order to increase the generalizability of our results, a bootstrap procedure was embedded within the feature selection stage [29]. Accordingly, several datasets were composed by means of resampling with replacement, so that the FCBF method was repeated 1000 times. At each iteration of the proposed bootstrap approach, the variables automatically selected by FCBF were saved. Finally, only those features selected a number of times significantly higher (>90%) than the remaining ones composed our optimum feature subset from oximetry.

#### *Feature classification*

In this comparative study, the performance of LDA, LR and QDA binary classifiers is extensively assessed in the context of pediatric OSAS diagnosis. In order to decrease the model complexity and improve the performance, these widely known statistical classifiers assume that the probability density function of the classes under study (OSAS-negative vs. OSAS-positive) is known *a priori* [30]:

- i. LDA assumes both data normality (Gaussian or normal distribution) and homoscedasticity (equal variances) to model each class-conditional density function for an input feature pattern and each class. Under these assumptions, a linear decision threshold minimizes the classification error.
- ii. QDA does not presume homoscedasticity. Then, the Bayes classification rule that minimizes the classification error function establishes a quadratic decision boundary between classes in the feature space.

- iii. In a more general context, LR does not assume *a priori* neither normality nor homoscedasticity of the probability distribution of variables involved in the model. A binary LR classifier models the probability density function as a Bernoulli distribution.

### ***Statistical analysis***

Matlab R2015a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) was used to implement the proposed signal processing methods, as well as to perform both statistical and performance analyses. Descriptive analysis of variables was presented in terms of their median and interquartile range. The non-parametric Mann-Whitney  $U$  test was applied to search for statistical differences between groups and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. A separate analysis was carried out to assess statistical differences between the three classification approaches under study. The Bonferroni correction was applied to manage multiple comparisons and a p-value  $< 0.05$  was regarded as significant.

The common bootstrap 0.632 was applied for performance assessment [14, 19, 31]. Given an original dataset of size  $N$ , resampling with replacement is applied to build  $m_i$  ( $1 \leq i \leq M$ ) bootstrap replicates of size  $N$ . For each replicate, every oximetric pattern from the original dataset may be selected several times with equal probability (uniform distribution). Therefore, all bootstrap replicates  $m_i$  will likely contain repeated instances, whereas a number of cases from the original dataset are not selected. According to bootstrap 0.632, the replicates  $m_i$  are used for training, whereas instances not included in  $m_i$  are used for validation. At each iteration  $i$  ( $1 \leq i \leq M$ ), a performance metric is obtained as the contribution of both the training replicate  $m_i$  (0.632 times the metric in the training dataset) and its corresponding validation set (0.368 times the test dataset) [31]. Finally, each metric is estimated as the average of the  $M$  bootstrap values. The following diagnostic performance metrics were computed: sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR-), accuracy (Acc), and area under the receiver operating characteristics (ROC) curve (AUC). The AHI from in-lab PSG was the gold standard for evaluation. The 95% confidence interval (95% CI) was provided per each performance metric. In order to obtain a proper estimation of the 95% CI, the number of bootstrap replicates was set to  $M = 1000$  [31].

## **Results**

Table 2 summarizes the main polysomnographic and oximetric characteristics of the cohort based on the proposed PSG-derived AHI cut-off values used for establishing the presence of OSAS. Table 3 shows the optimum features automatically selected from FCBF using the proposed

bootstrap procedure. For each cut-off, LDA, QDA, and LR models were optimized in each training bootstrap replicate and subsequently assessed in the remaining validation instances according to bootstrap 0.632. Fig. 1 shows the influence of each variable in every model for each diagnostic AHI cut-off. Axes represent the dimensions of the optimum feature space for each cut-off whereas vertices of each polygon are proportional to the absolute value of each coefficient in the optimized models, i.e., the overall influence of each oximetric variable.

Table 4 summarizes the performance metrics of the models involved in this comparative study for all the AHI cut-offs. Using an AHI  $\geq 1$  event/h for OSAS, LR achieved the highest diagnostic accuracy of the three models, with 84.3% Acc and a highly unbalanced sensitivity-specificity pair (93.9% Se, 37.8% Sp). Similarly, for an AHI cut-off of 3 events/h, the LR model achieved 77.7% Acc (74.6% Se, 81.7% Sp). Finally, using the AHI cut-off of 5 events/h, both LR and QDA reached similar high accuracy, with 82.7% Acc (70.0% Se, 91.4% Sp) and 82.1% Acc (62.3% Se, 95.5 % Sp). It is noteworthy that QDA achieved significantly high PPV and LR+ values regardless of the cut-off point for OSAS. Regarding the performance of the conventional ODI3, our analyses showed a significant imbalance between sensitivity and specificity using fixed cut-offs for the ODI3 ( $\geq 1$ , 3, and 5 desaturations per hour of recording) for all the clinical thresholds under study. In this regard, the higher specificity commonly reported in the literature was also confirmed.

Fig. 2 depicts the average ROC curves for all the models under study from the bootstrap approach. We can observe that differences between the different approaches in this comparative study decreases as the cut-off for positive pediatric OSAS increases. It is important to note that the QDA model reached the highest AUC using the most restrictive clinical threshold for mild OSAS (AHI  $\geq 1$  event/h), achieving an area of 0.91. For a cut-off of 3 events/h, both LR and ODI3 achieved an AUC equal to 0.88. Considering a cut-off of 5 events/h for moderate-to-severe childhood OSAS, LR reached the highest AUC (0.89), similar to QDA (0.88) and ODI3 (0.87). A statistical analysis was carried out to assess differences between the ROC curves of the four classification approaches. Using a clinical threshold of 1 event/h for positive OSAS, significant statistical differences ( $p < 0.05$ ) were found between LDA and all the remaining classifiers (QDA, LR, and ODI3), suggesting a real dependence on the classification model. In addition, visual differences observed between ROC curves of QDA and ODI3 led to slight differences ( $p < 0.05$  and  $p = 0.21$  before and after the Bonferroni correction, respectively). Regarding the cut-offs of 3 and 5 events/h, no significant differences were found neither between the models nor with the conventional ODI3.

## Discussion

This prospective study provides a comparative assessment of the most frequently employed analytical techniques, namely LDA and LR, for determination of suitability of overnight oximetry in the context of OSAS screening in children. In addition, an alternative approach in the framework of statistical classifiers, the QDA binary classifier, was also evaluated due to its potential advantages when compared to LDA or LR. Our results provide additional and important support to the conceptual framework that automated overnight oximetry is a consistent, unbiased, and effective method as an abbreviated screening tool for pediatric OSAS [32], and further confirm the validity of a recent multicenter study that examined 4,191 overnight oximetry recordings [15].

Conventional statistical classifiers are commonly proposed as automated tools to assist in the detection of both adult and pediatric OSAS. They allow clinicians to combine different sources of medical information and they have demonstrated their usefulness to maximize the diagnostic ability of oximetry by merging several oximetric features. In the present study, a thorough assessment of the diagnostic performance of LDA, QDA, and LR has been performed. We found that differences among these classifiers decreased when the clinical threshold for positive childhood OSAS increased. LR showed a more stable behavior than LDA and QDA. Moreover, LR reached the highest diagnostic accuracy for all the thresholds under study. Nevertheless, QDA stands out for reaching PPV values greater than 90% regardless the cut-off, which increases its usefulness as screening test for pediatric OSAS in the clinical practice. In fact, oximetry is commonly proposed as a simplified screening test for OSAS due to its simplicity and availability as portable recording technique at home. Therefore, despite the higher overall performance of LR, QDA showed the best screening capability, particularly for a cut-off of  $AHI \geq 1$  event/h, where a PPV of 96.5% was reached while maintaining AUC of 0.91 and fair sensitivity and specificity pair. Regarding common indexes from oximetry, statistical binary classifiers outperformed the conventional ODI3 in terms of diagnostic accuracy. When using common cut-offs for classification ( $ODI3 \geq 1, 3,$  and  $5$  events/h), the ODI3 reached a highly unbalanced sensitivity-specificity pair leading to poor accuracy. Furthermore, regarding the ROC curves, the ODI3 showed higher instability when varying the cut-off, which minimizes its usefulness in the clinical practice.

Some methodological issues deserve comment. First, all the variables composing the various models were automatically selected using unbiased data processing and all of the measures were identified regardless of the classification technique, a feature that expands their generalizability. In the present comparative study, *M1t*, *M4t*, *PA*, *P<sub>R</sub>*, *SampEn*, and *ODI3* demonstrated unique robustness in characterizing OSAS because they were selected as optimum features a number of times significantly higher (>90% of bootstrap replicates) than the remaining variables (<50% of

bootstrap replicates). As shown in Fig. 1, the influence of each oximetric variable in every optimum model illustrates this important attribute of machine classification of the retained measures. When using them jointly, automated multivariate classifiers are able to maximize the diagnostic capability of oximetry. On the other hand, we can observe that  $M1t$  and  $M4t$  did not show a completely stable behavior, i.e. the sign of their weights (the model coefficients) changed as the clinical cut-off for the disease varied. The remaining optimum features ( $PA$ ,  $P_R$ ,  $SampEn$ , and  $ODI3$ ) showed different weight and sign for the different statistical approaches but a stable behavior as the cut-off changed. It is also important to note that  $PA$  and  $ODI3$  showed the largest weights regardless the model and the cut-off, which highlights their significance in the characterization of oximetry in the context of pediatric OSAS.

In regard to the physiological and clinical interpretation of the optimum features, it is noticeable that all signal processing approaches were included in the optimum feature subset, i.e., time and frequency domains as well as linear and nonlinear methods. Similarly, advanced signal processing methods demonstrated their complementarity with  $ODI3$ . Conventional ODIs just account for the number of the desaturations along the overnight recording. Nevertheless,  $M1t$ ,  $M4t$ ,  $PA$ ,  $P_R$ , and  $SampEn$  provide additional information linked with the depth, duration, and repetition of the desaturations.  $M1t$  accounts for the overall influence of the desaturations in the average saturation level while  $M4t$  quantifies how  $SpO_2$  values are distributed in a narrow (higher  $M4t$ ) or in a broader (lower  $M4t$ ) range according to a higher severity and number of desaturations. Similarly, both  $PA$  and  $P_R$  account for the pseudo-periodicity and depth of the desaturations along the overnight recording so that greater and repetitive desaturations (higher  $PA$  and  $P_R$ ) are linked with a higher severity of the disease. Finally,  $SampEn$  quantifies the entropy, i.e., the disorder, in the overnight saturation profile due to changes caused by the desaturations so that the higher the severity of the disease the higher the irregularity (higher  $SampEn$ ).

Changes in the dynamics of oximetric profiles due to apneic events are smaller in children than in adults thereby making oximetry-based screening tools for pediatric OSAS particularly challenging. The best screening ability emerged when using the cut-off of 1 events/h for detection of mild-to-severe OSAS. QDA and LR models showed higher generalization capability than LDA. Common assumptions such as normal distribution, homoscedasticity, linearity or stationarity are not always consistent in real-world pattern classification problems. Therefore, our results suggest that more general modelling approaches such as LR and QDA, which both assume less restrictive conditions in the data distribution and implement a nonlinear combination of input dependent features, perform better than conventional LDA in the context of detection of childhood OSAS

from oximetry. Notice that QDA reached excellent AUC ( $>0.90$ ) for the lowest cut-off. Furthermore, a real dependence on the classification model was found.

Both dependence and intercorrelation of the input variables affects the way coefficients are fitted in statistical models. Intercorrelation may lead to significant coefficients with high values, although these models could not fit properly the problem under study. FCBF is a feature selection methodology able to minimize this issue since it removes redundant features before the classification stage, i.e., the variables with likely high intercorrelation. However, the selected non-redundant features could still show high intercorrelation. Regarding our optimum feature subset from oximetry, we observed that *M1t*, *PA*, *SampEn*, and *ODI3* were significantly correlated ( $p < 0.05$ ), whereas *M4t* and *P<sub>R</sub>* showed no significant correlations. This issue could affect the consistence and generalization of the models. Similarly, dependence of oximetric features should also be considered due to they are all derived from the same signal and common statistical classifiers assume independent input variables.

Overfitting is also an important problem in the framework of automated pattern recognition, particularly when the size of the training dataset is small. In addition, some classifiers are more affected by overfitting than others. Particularly, QDA is more flexible in fitting the classes on the training data due to its quadratic characteristic, which increases the risk of overfitting. In this study, we compared the average accuracy computed in the training and in the test bootstrap replicates in order to assess whether the performance of the proposed statistical models was affected by overfitting. We observed that differences between training and test values were lower than 5% regardless the model and the cut-off. This slight difference fits with the common expected decrease between training and test stages, suggesting there is no overfitting affecting our results. In addition, bootstrap 0.632 accounts for both the training and the test contributions when computing every performance metric, which minimizes these differences.

It is important to assess whether statistical models provided additional value compared to the simple ODI3. According to our results, differences in performance between the statistical automated models and with the conventional ODI3 were maximal for  $AHI \geq 1$  event/h. In addition, ROC curves of LDA, QDA, and LR were smooth while the curves for the ODI3 showed marked changes in the slope regardless the clinical diagnostic threshold for the disease. This characteristic reveals higher irregularity of ODI3 when the cut-off for classification changes. Using standard classification cut-offs for the ODI, i.e.,  $ODI3 \geq 1, 3,$  and 5 desaturations per hour of recording, this conventional index reached a diagnostic accuracy significantly lower than the statistical models, as well as sensitivity vs. specificity pairs highly unbalanced ( $Se < 10\%$ ). On the other hand, QDA reached  $PPV > 90\%$  and  $LR+ > 5$  with fair sensitivity and specificity balance ( $Se$  around 60%). Both

characteristics are essential for screening purposes, which is probably the main advantage of statistical models over ODI3. Therefore, our results suggest that automated modelling of overnight oximetry by means of QDA provides further and relevant information on the dynamics of oximetry compared to the conventional ODI3, particularly when  $AHI \geq 1$  event/h is used as the clinical cut-off for the disease.

As previously mentioned, the QDA model reached notably high PPV and LR+ values regardless of the cut-off for positive OSAS. Particularly, 96.5% PPV and 8.77 LR+ were reached using a threshold of 1 event/h. This agrees with previous studies reporting that oximetry is able to achieve high PPV values for the detection of an  $AHI \geq 1$  event/h [14, 32]. Most sleep laboratories use a clinical threshold of 1 event per hour during interpretation of PSG [2], which increases the usefulness of these automated techniques for screening purposes. Inspecting false positive cases using QDA, we observed that 2 no-OSAS (actual  $AHI < 1$  event/h) children were misclassified as OSAS-positive a number of times notably higher than the remaining patients throughout the 1000 iterations of the bootstrap algorithm. One of these children (actual  $AHI$  and  $ODI$  from PSG equal to 0 events/h) showed mean  $SpO_2$  significantly lower (92%) than the average for the OSAS-negative group (97%), a feature characteristic of severe OSAS. The other one (actual  $AHI$  and  $ODI$  from PSG equal to 0.4 and 0 events/h, respectively) showed no sleep time with a saturation in the range 90-100%, which could suggest that other factors may be specifically detracting from the validity of the classifiers in these children, e.g., underlying parenchymal lung disease or skin color artefacts in oximetry readouts. Considering a cut-off of 3 events per hour, 3 no-OSAS (actual  $AHI < 3$  events/h) were significantly more frequently misclassified as OSAS-positive by the oximetry-based QDA model throughout the bootstrap samples. Two of them (actual  $AHI$  from PSG equal to 1.3 and 1.8 events/h) showed an  $ODI$  greater than 13 events/h and lowest  $SpO_2$  significantly lower (74% and 56%, respectively) than the average for the OSAS-negative group (91%), while the other one was borderline (actual  $AHI$  equal to 2.98 events/h) and also showed significantly higher  $ODI$  (7.1 events/h) and lower minimum  $SpO_2$  (81%) than the average for the no-OSAS population. Similarly, 3 children were wrongly classified as suffering from the disease by the QDA model using the cut-off of 5 events/h for positive OSAS. Two of them were also misclassified using a clinical threshold of 3 events/h (subjects with actual  $AHI$  equal to 1.3 and 1.8 events/h, respectively), whereas the other one (actual  $AHI$  equal to 4.0 events/h) showed an  $ODI$  of 7.6 events/h and minimum  $SpO_2$  equal to 78%, which both are values characteristic of OSAS-positive children.

Table 5 shows previous studies using these statistical classifiers in the context of childhood OSAS diagnosis using pulse oximetry. LDA [9, 16-18] and LR [10, 14, 19, 20] were predominantly



used. Nevertheless, to the best of our knowledge, there are no proper and extensive comparisons among these *a priori* effective techniques in the framework of automated pediatric OSAS detection. In the study by Gil et al. [16], photoplethysmographic and pulse transit time recordings were parameterized and LDA was applied. An accuracy of 80% was reached using leave-one-out cross-validation. In a later similar study by the same group [17], the performance increased up to 86.7% using the pulse rate signal from oximetry to compute the pulse transit time. Garde et al. [9] analyzed SpO<sub>2</sub> and pulse rate portable recordings. LDA achieved 84.9% accuracy using 4-fold cross-validation. In an epoch-based classification scheme, Cohen and De Chazal [18] built two LDA models using features from SpO<sub>2</sub> and ECG. A maximum accuracy of 74.7% was reached using a leave-one-out cross-validation approach.

Regarding LR, Chang et al. [10] reported 71.6% accuracy combining questionnaire-based variables and conventional oximetric indices. The model was optimized and validated using the same population. Similarly, Wu et al. [20] built a LR model with clinical history, demographic, and other relevant variables, reaching 78.2% accuracy in an independent test set. In a recent study by our group [14], the accuracy of different LR models from unattended oximetry ranged 82.8% to 85.5% in a bootstrapping validation scheme. Similarly, a LR model composed of spectral features from airflow portable recordings and the ODI3 achieved 86.3% accuracy [19]. In the present study, our analyses further validate the efficacy of oximetry-based classification models aimed at screening for OSAS in children and attest to their robustness and high predictive ability.

Despite the favorable screening capability of the proposed oximetry-based models, some limitations should be taken into account. The population cohort under study should be expanded to increase the generalization of our results such as to include different types of oximeters, and enable comparisons across diverse populations such as those with craniofacial or genetic syndromes, as well as in infants. However, when compared with similar previous studies in the context of pediatric OSAS, the cohort included herein was quite extensive, and included implementation of an appropriate bootstrap approach for independent optimization and further validation of the models using several datasets. Similarly, a larger dataset would lead to a more balanced OSAS-negative and OSAS-positive groups and thus to a more accurate parameter estimation.

Our results suggest that oximetry is able to provide relevant and useful information in the context of pediatric OSAS. On the other hand, using the proposed oximetric features, differences among the statistical classifiers under study decreased as the cut-off for the disease increased. Therefore, additional features from signal processing methods as well as advanced pattern recognition techniques, such as ensemble learning, or more complex approaches for classification, such as deep neural networks, would be needed to maximize the screening ability of oximetry in

moderate-to-severe cases. In addition, it is understood that the ultimate goal of simplified tools such as overnight oximetry is to carry out abbreviated screening tests at home. Therefore, the validity of the proposed models needs to be reproduced in an unattended setting. Finally, despite its usefulness for the screening of mild (96.5% PPV for  $AHI \geq 1$  event/h) and moderate-to-severe (90.8% PPV for  $AHI \geq 5$  events/h) childhood OSAS, there is still room for improvement regarding the effectiveness of oximetry to classify no-OSAS children ( $AHI < 1$  event/h). Such limitations will likely require more than a single step modelling approach and incorporate additional screening stages whereby a fail/pass no-OSAS decision by the proposed oximetry-based model will then undergo a second scrutiny using an alternative classifier. If we want to screen for no-OSAS children to minimize the number of complete in-lab PSGs, an alternative classifier aimed at maximizing the negative predictive value should be implemented. In this regard, as oximetry is characterized by a high specificity, other sources of information would be needed, such as history and clinical data or additional biomedical recordings, e.g. airflow or pulse rate. On the other hand, additional useful information could be derived from the same sensor so that the simplicity of our proposal as abbreviated screening test for pediatric OSAS is not compromised. Pulse oximetry devices are able to provide information from both oxygen saturation and heart rate. In the present study, we used just the  $SpO_2$  signal. Nevertheless, previous researchers demonstrated the usefulness of the pulse rate derived from the photoplethysmographic signal to derive relevant information about the presence of pediatric OSAS [9, 16, 17]. Therefore, features derived from different signals but acquired using a single device could be used to improve the performance of automated classifiers without increasing the intrusiveness of the proposal for children.

In summary, automated analysis of  $SpO_2$  recordings from nocturnal oximetry emerges as a simple as well as reliable alternative to complete PSG in the screening of children with high pre-test probability of OSAS. Our results provide additional insights on the effectiveness and limitations of statistical modelling of overnight  $SpO_2$  recordings as an abbreviated screening tool for childhood OSAS.

## **Compliance with Ethical Standards**

**Funding:** This research has been partially supported by the project 153/2015 of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), the project VA037U16 from the Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and European Regional Development Fund (FEDER), and projects RTC-2015-3446-1 and TEC2014-53196-R from the Ministerio de Economía y Competitividad and FEDER. L. Kheirandish-Gozal is supported by NIH grant 1R01HL130984-01. D. Álvarez was in receipt of a Juan de la Cierva grant IJCI-2014-22664 from the Ministerio de Economía y Competitividad.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## References

1. Kadmon G, Shapiro CM, Chung SA, et al (2013) Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77:1461–1464
2. Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, et al (2012) Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 130:e714–755
3. Kirk VG, Bohn SG, Flemons WW, et al (2003) Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children. *Chest* 124:1702–1708
4. Kheirandish-Gozal L (2010) What is “abnormal” in pediatric sleep? *Respir Care* 55:1366–1376
5. Lesser DJ, Haddad GG, Bush RA, et al (2012) The utility of a portable recording device for screening of obstructive sleep apnea in obese adolescents. *J Clin Sleep Med* 8:271–277
6. Katz ES, Ron BM, D'Ambrosio CM (2012) Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 185:805–816
7. Kaditis AG, Alonso-Alvarez ML, Boudewyns A, et al (2016) Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 47:69–94
8. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax-Carbajo E, et al (2015) Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 147:1020–1028
9. Garde A, Dehkordi P, Karlen W, et al (2014) Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™. *PLoS One* 9:e112959
10. Chang L, Wu J, Cao L (2013) Combination of symptoms and oxygen desaturation index in predicting childhood obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77:365–371
11. Cohen G, de Chazal P (2013) Automated detection of sleep Apnea in infants using minimally invasive Sensors. In *Proc 35th Annu Int Conf IEEE-EMBS, Osaka (Japan)*, pp 1652–1655
12. Tsai CM, Kang CH, Su MC, et al (2013) Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77:1286–1290
13. Sahadan DZ, Davey MJ, Horne RSC, et al (2015) Improving detection of obstructive sleep apnoea by overnight oximetry in children using pulse rate parameters. *Sleep Breath* 19:1409–1414
14. Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, Gutiérrez-Tobal GC, et al (2017) Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings. *J Clin Sleep Med* 13:693–702
15. Hornero R, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, et al (2017) Nocturnal oximetry-based evaluation of habitually snoring children. *Am J Respir Crit Care Med* 196:1591–1598

16. Gil E, Bailón R, Vergara JM, et al (2010) PTT variability for discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children. *IEEE Trans Biomed Eng* 57:1079–1088
17. Lázaro J, Gil E, Vergara JM, et al (2014) 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* 18:240–246
18. Cohen G, de Chazal P (2015) Automated detection of sleep apnea in infants: A multi-modal approach. *Comput Biol Med* 63:118–123
19. Gutiérrez-Tobal GC, Alonso-Álvarez ML, Álvarez D, et al (2015) Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: Preliminary findings using automatic analysis of airflow and oximetry recordings obtained at patients' home. *Biomed Signal Process Control* 18:401–407
20. Wu D, Li X, Guo X, et al (2017) A simple diagnostic scale based on the analysis and screening of clinical parameters in paediatric obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome. *J Laryngol Otol* 131:363–367
21. Shouldice RB, O'Brien LM, O'Brien C, et al (2004) Detection of obstructive sleep apnea in pediatric subjects using surface lead electrocardiogram features. *Sleep* 27:784–792
22. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, et al (2006) Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 117:741–753
23. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al for the American Academy of Sleep Medicine (2012). 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* 8:597–619
24. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al (2013) Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis. *Int J Neural Syst* 23:e13520
25. Alvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Alonso-Álvarez ML, et al (2014) Análisis espectral y no lineal de la señal de oximetría domiciliaria en la ayuda al diagnóstico de la apnea infantil. In *Proc 32th Annu Nac Conf Spanish Biomedical Engineering Society, Barcelona (Spain)*, pp 1–4
26. Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al (2010) Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. *IEEE Trans Biomed Eng* 57:2816–24
27. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Marcos JV, et al (2013) Pattern recognition in airflow recordings to assist in the sleep apnoea–hypopnoea syndrome diagnosis. *Med Biol Eng Comput* 51:1367–1380

28. Yu L, Liu H (2004) Efficient feature selection via analysis of relevance and redundancy. *J Mach Learn Res* 5:1205–1224
29. Crespo A, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, et al. (2017) Multiscale Entropy Analysis of Unattended Oximetric Recordings to Assist in the Screening of Paediatric Sleep Apnoea at Home. *Entropy* 19:284
30. Bishop CM (2006) *Pattern recognition and machine learning*. Springer, New York
31. Witten IH, Frank E, Hall MA (2011) *Data Mining Practical Machine Learning Tools and Techniques*; Morgan Kaufmann/Elsevier: Burlington, MA, USA
32. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D (2016) Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev* 27:96–105

## Tables

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of the cohort using 3 different AHI cut-off values

	AHI $\geq 1$ event/h		AHI $\geq 3$ events/h		AHI $\geq 5$ events/h	
	OSAS negative	OSAS positive	OSAS negative	OSAS positive	OSAS negative	OSAS positive
No. (%)	30 (17.1)	146 (82.9)	79 (44.9%)	97 (55.1%)	105 (59.7%)	71 (40.3%)
No. males (%)	17 (56.7%)	79 (54.1%)	45 (57.0%)	51 (52.6%)	57 (54.3%)	39 (54.9%)
Age (years)	8.0 [5.0]	7.0 [5.0]	7.0 [5.5]	6.0 [6.0]	7.0 [5.3]	6.0 [6.0]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.7 [6.6]	18.3 [7.5]	18.1 [6.9]	18.4 [7.8]	18.3 [6.4]	18.1 [8.1]
AHI (e/h)	0.6 [0.4]	4.7 [8.9]	1.3 [1.2]	9.3 [12.5]	1.7 [2.1]	11.2 [12.1]

Data are provided as median and interquartile range and n (%). AHI: apnoea-hypopnea index; OSAS: obstructive sleep apnoea syndrome; BMI: body mass index.

**Table 2** Summary of the main polysomnographic and oximetric variables for the whole cohort using 3 defined AHI cut-off for positive OSAS designation

	Cut-off AHI $\geq$ 1 e/h			Cut-off AHI $\geq$ 3 e/h			Cut-off AHI $\geq$ 5 e/h		
	OSAS	OSAS	p-	OSAS	OSAS	p-	OSAS	OSAS	p-
	negative	positive	value <sup>†</sup>	negative	positive	value <sup>†</sup>	negative	positive	value <sup>†</sup>
TRT (min)	464.8 [79.8]	481.8 [60.8]	0.194	472.5 [69.5]	485.0 [62.0]	0.118	479.0 [68.0]	485.0 [60.3]	0.219
TST (min)	414.8 [80.1]	423.0 [70.0]	0.218	413.5 [82.5]	429.5 [69.5]	<0.05	416.0 [74.5]	427.5 [76.3]	0.158
WASO (min)	18.3 [36.0]	18.8 [34.6]	0.430	17.5 [35.5]	22.0 [34.5]	0.323	17.5 [33.5]	20.5 [41.5]	0.358
Sleep eff. (%)	87.4 [11.6]	88.8 [8.7]	0.647	87.7 [9.7]	89.6 [8.9]	0.165	88.1 [9.8]	88.9 [9.1]	0.388
Sleep onset lat. (min)	17.5 [32.8]	18.8 [28.9]	0.381	21.0 [30.3]	13.5 [27.0]	0.122	21.0 [31.0]	12.5 [27.3]	0.166
REM onset lat. (min)	109.5 [69.8]	127.5 [79.0]	0.122	124.0 [84.5]	123.5 [79.0]	0.774	124.0 [88.0]	123.5 [75.0]	0.724
Awakenings (n)	2.5 [2.8]	3.0 [4.0]	0.780	3.0 [4.0]	3.0 [4.0]	0.432	3.0 [4.0]	3.0 [4.0]	0.257
Supine (min)	46.3 [56.6]	43.3 [45.0]	0.703	42.6 [45.6]	45.6 [49.3]	0.401	39.4 [50.5]	52.3 [46.4]	0.113
Prone (min)	3.3 [18.7]	3.9 [25.3]	0.425	3.5 [21.1]	4.2 [25.4]	0.491	5.5 [24.3]	3.0 [22.6]	0.729
N1 (%)	1.7 [2.4]	3.4 [4.1]	<0.05	2.5 [2.7]	3.8 [4.7]	<0.05	2.5 [2.7]	4.4 [5.8]	<0.05
N2 (%)	50.3 [18.3]	49.2 [11.4]	0.599	51.4 [13.4]	48.5 [11.4]	0.713	51.0 [12.1]	46.9 [11.7]	0.313
N3 (%)	29.4 [11.3]	27.4 [10.5]	0.650	27.9 [11.9]	27.4 [9.8]	0.413	27.7 [10.7]	27.2 [10.4]	0.636
REM (%)	19.2 [9.6]	18.3 [7.9]	0.412	18.5 [9.9]	18.3 [7.5]	0.988	18.5 [9.5]	18.6 [6.9]	0.868
AHI (e/h)	0.6 [0.4]	4.7 [8.9]	<0.05	1.3 [1.2]	9.3 [12.5]	<0.05	1.7 [2.1]	11.2 [12.1]	<0.05
REM AHI (e/h)	0.3 [1.4]	7.5 [18.7]	<0.05	1.8 [3.8]	13.3 [28.2]	<0.05	2.4 [4.5]	22.5 [30.9]	<0.05
NREM AHI (e/h)	0.3 [0.5]	3.6 [6.8]	<0.05	1.1 [1.2]	6.8 [9.4]	<0.05	1.4 [1.9]	8.8 [10.9]	<0.05
Supine AHI (e/h)	0.4 [0.9]	5.1 [9.0]	<0.05	1.1 [2.3]	7.6 [10.6]	<0.05	1.7 [3.2]	11.3 [13.1]	<0.05
Prone AHI (e/h)	0.0 [0.0]	0.0 [5.4]	<0.05	0.0 [0.7]	2.1 [10.2]	<0.05	0.0 [1.4]	1.1 [14.9]	<0.05
Side AHI (e/h)	0.2 [0.6]	3.6 [9.2]	<0.05	0.8 [1.6]	8.4 [13.7]	<0.05	1.1 [2.1]	10.4 [14.3]	<0.05
ODI3 (e/h)	0.5 [1.4]	4.2 [7.8]	<0.05	1.3 [2.1]	7.7 [10.2]	<0.05	1.8 [2.8]	9.2 [12.8]	<0.05
REM ODI (e/h)	0.8 [2.4]	7.5 [16.2]	<0.05	2.4 [4.4]	13.0 [23.6]	<0.05	3.0 [6.1]	18.9 [30.2]	<0.05
NREM ODI (e/h)	0.5 [1.5]	3.1 [6.2]	<0.05	1.1 [1.8]	5.0 [7.6]	<0.05	1.4 [2.3]	7.5 [11.2]	<0.05
Supine ODI (e/h)	0.9 [2.2]	5.1 [9.4]	<0.05	1.9 [2.6]	8.4 [12.6]	<0.05	2.3 [3.8]	10.2 [15.0]	<0.05
Prone ODI (e/h)	0.0 [1.1]	0.7 [5.5]	<0.05	0.0 [1.5]	0.9 [9.3]	<0.05	0.0 [2.2]	0.0 [14.6]	0.068
Side ODI (e/h)	0.8 [2.2]	4.2 [9.6]	<0.05	1.4 [3.0]	6.3 [13.3]	<0.05	1.7 [3.7]	10.0 [15.1]	<0.05
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	97.0 [1.0]	96.0 [2.0]	<0.05 <sup>#</sup>	97.0 [1.0]	96.0 [2.0]	<0.05	97.0 [1.0]	96.0 [2.0]	<0.05
Lowest SpO <sub>2</sub> (%)	92.0 [3.5]	87.0 [10.0]	<0.05	91.0 [4.0]	85.0 [12.0]	<0.05	91.0 [5.0]	83.0 [11.5]	<0.05
90-100 SpO <sub>2</sub> (%)	99.0 [4.0]	98.0 [6.0]	0.112	99.0 [4.0]	98.0 [7.0]	<0.05 <sup>#</sup>	99.0 [4.0]	97.0 [8.0]	<0.05

Data are provided as median and interquartile range. AHI: apnea hypopnea index; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; OSAS-negative: OSAS-negative group; OSAS-positive: OSAS-positive group; PSG: polysomnography; TRT: total recording time; TST: total sleep time; WASO: wakefulness after sleep onset; sleep eff: sleep efficiency; sleep onset lat: sleep onset latency; REM: rapid eye movement; REM onset lat: REM onset latency; N1: N1 sleep stage; N2: N2 sleep stage; N3: N3 sleep stage; NREM: no REM sleep; ODI3: 3% oxygen desaturation index; SpO<sub>2</sub>: blood oxygen desaturation. <sup>†</sup>: non-parametric Mann-Whitney *U* test; <sup>#</sup>: p-value >0.01.



**Table 3** Optimum features automatically selected using FCBF and bootstrap as well as median values for each AHI cut-off point under study

Optimum Features	No. times selected	AHI $\geq 1$ event/h		AHI $\geq 3$ events/h		AHI $\geq 5$ events/h	
		OSAS	OSAS	OSAS	OSAS	OSAS	OSAS
		negative	positive	negative	positive	negative	positive
<i>MI<sub>t</sub></i>	950	97.7 [1.1]	97.3 [1.9]	97.7 [1.1]	96.9 [1.9]	97.7 [1.2]	96.7 [1.8]
<i>M4<sub>t</sub></i>	921	2.83 [2.76]	2.18 [1.70]	2.23 [1.93]	2.21 [1.72]	2.24 [1.76]	2.17 [2.06]
<i>PA</i>	966	4.03 [2.45]	8.55 [15.09]	4.90 [3.38]	11.38 [19.27]	5.49 [4.06]	18.02 [29.78]
<i>P<sub>R</sub></i>	981	0.17 [0.05]	0.18 [0.07]	0.17 [0.06]	0.19 [0.08]	0.17 [0.06]	0.20 [0.07]
<i>SampEn</i> ( $\times 10^{-3}$ )	994	2.44 [0.99]	4.06 [2.99]	2.74 [1.29]	4.84 [2.88]	2.86 [1.55]	5.19 [4.24]
<i>ODI3</i>	1000	0.49 [1.36]	4.24 [7.99]	1.34 [2.14]	7.68 [10.33]	1.82 [2.76]	9.22 [12.86]

Data are provided as median and interquartile range. AHI: apnea hypopnea index; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; OSAS negative: OSAS negative group; OSAS positive: OSAS positive group; *MI<sub>t</sub>*: mean of SpO<sub>2</sub> overnight profile in the time domain; *M4<sub>t</sub>*: kurtosis of SpO<sub>2</sub> overnight profile in the time domain; *PA*: peak amplitude in the frequency band of interest; *P<sub>R</sub>*: relative power in the frequency band of interest; *SampEn*: sample entropy; *ODI3*: oxygen desaturation index of 3%.

**Table 4** Performance metrics of each optimum statistical model and the ODI3 from oximetry for each AHI cut-off value for positive OSAS

Cut-off AHI $\geq 1$ event/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
LDA	70.2 (54.0, 84.6)	63.0 (31.7, 96.7)	90.5 (81.8, 99.1)	30.3 (16.1, 46.2)	2.31 (1.15, 6.23)	0.51 (0.28, 0.97)	69.0 (57.5, 9.1)
QDA	61.3 (47.6, 76.0)	88.6 (69.6, 100)	96.5 (90.3, 100)	32.0 (19.4, 45.7)	8.77 (4.53, 14.80)	0.45 (0.29, 0.61)	65.8 (55.1, 76.8)
LR	93.9 (84.8, 99.8)	37.8 (10.3, 67.1)	88.1 (81.3, 94.5)	59.0 (28.9, 96.2)	1.62 (1.06, 2.78)	0.18 (0.01, 0.55)	84.3 (76.8, 91.5)
ODI $\geq 1$	9.7 (3.4, 17.4)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	18.5 (11.6, 25.6)	N.D. <sup>†</sup> (-)	0.90 (0.83, 0.97)	25.1 (17.0, 33.8)
Cut-off AHI $\geq 3$ event/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
LDA	59.4 (45.4, 73.7)	88.2 (70.1, 99.5)	86.6 (71.2, 99.3)	63.9 (52.3, 75.6)	7.53 (2.20, 28.15)	0.46 (0.30, 0.64)	72.3 (62.6, 81.4)
QDA	57.5 (41.8, 73.3)	93.8 (83.9, 100)	92.3 (81.6, 100)	64.3 (52.8, 75.9)	15.00 (4.65, 33.07)	0.45 (0.30, 0.62)	73.8 (64.3, 82.7)
LR	74.6 (59.8, 89.4)	81.7 (57.4, 95.5)	83.9 (68.0, 95.2)	72.5 (59.4, 85.2)	5.18 (1.97, 14.24)	0.31 (0.16, 0.48)	77.7 (68.5, 85.5)
ODI $\geq 3$	4.9 (0.8, 12.2)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	46.1 (36.7, 55.1)	N.D. <sup>†</sup> (-)	0.95 (0.88, 0.99)	47.6 (38.0, 56.5)
Cut-off AHI $\geq 5$ event/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
LDA	63.7 (48.1, 79.1)	90.1 (77.6, 99.3)	82.0 (64.3, 98.3)	78.6 (68.5, 87.6)	8.61 (3.02, 26.99)	0.40 (0.23, 0.58)	79.4 (70.9, 87.4)
QDA	62.3 (46.5, 77.9)	95.5 (87.3, 100)	90.8 (76.3, 100)	78.9 (69.0, 87.8)	19.83 (6.44, 46.42)	0.40 (0.24, 0.57)	82.1 (73.8, 89.5)
LR	70.0 (55.1, 84.1)	91.4 (80.3, 99.3)	85.1 (70.1, 98.4)	81.9 (72.3, 90.5)	10.60 (3.89, 30.85)	0.33 (0.18, 0.49)	82.7 (75.0, 89.6)
ODI $\geq 5$	2.9 (0.0, 10.8)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	60.3 (51.2, 69.1)	N.D. <sup>†</sup> (-)	0.97 (0.89, 1.00)	60.8 (51.6, 69.6)

Data are presented as mean and 95% confidence interval from a bootstrap procedure of 1000 iterations. AHI: apnea-hypopnea index; LDA: linear discriminant analysis; QDA: quadratic discriminant analysis; LR: logistic regression; Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy.

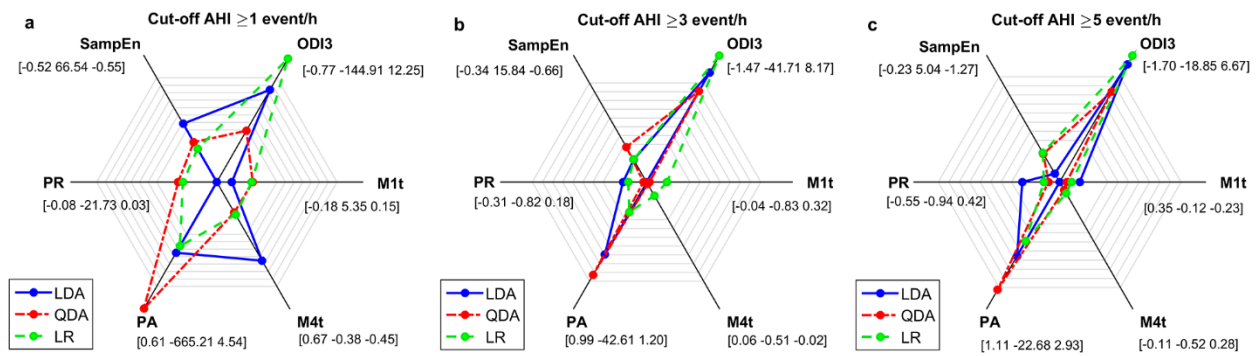
<sup>†</sup>N.D.: not defined due to division by zero.

**Table 5** Summary of the studies using statistical binary classifiers from overnight oximetry to assist in the detection of childhood OSAS

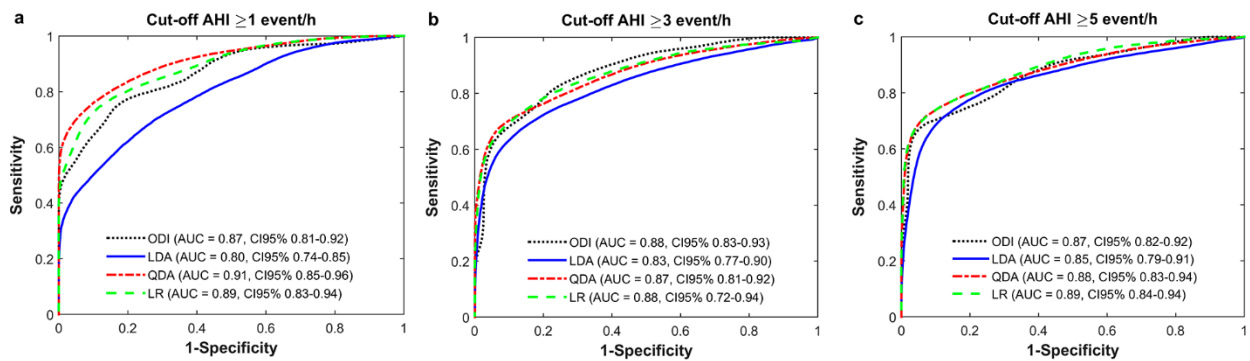
Author (year)	Dataset (n)	Gold standard (cut-off)	Proposed technique	Variables	Classification	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Gil et al. (2010) [16]	21 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	PPG and PTT from pulse oximetry and ECG	Time-frequency analysis	Linear discriminant	75.0	85.7	80.0
Chang et al. (2013) [10]	141 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	Questionnaire and oximetry	Presence of mouth breathing, restless sleep, ODI4	Logistic regression	60.0	86.0	71.6
Garde et al. (2014) [9]	146 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	Portable oximetry (attended)	Time and spectral: - SpO2 - SpO2 + PR	Linear discriminant	80.0	83.9	78.5
Lázaro et al. (2014) [17]	21 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	PPG and PTT from pulse oximetry	T-F maps	Linear discriminant	100	71.4	86.7
Gutiérrez-Tobal et al. (2015) [19]	50 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 3$ events/h)	Airflow + oximetry from HRP	Spectral features from airflow + ODI3	Logistic regression	85.9	87.4	86.3
Cohen & De Chazal (2015) [18]	288 infants (<27 weeks) with suspected OSAS	At-home PSG (epoch-based classification)	Portable pulse oximetry + ECG (unattended)	T-F maps ECG Time SpO <sub>2</sub> + T-F maps ECG	Linear discriminant	39.6	76.4	74.7
Álvarez et al. (2017) [14]	50 children with suspected OSAS	In-lab PSG AHI $\geq 1$ events/h AHI $\geq 3$ events/h AHI $\geq 5$ events/h	Port. oximetry from HRP (unattended)	Time (statistics and nonlinear) and spectral features	Logistic regression	89.6	71.5	85.5
Wu et al. (2017) [20]	311 children with suspected OSAS	In-lab PSG AHI $\geq 5$ events/h	Diagnostic scale	History, demographic and anthropometric	Logistic regression	94.8	25.0	78.2

AHI: apnoea-hypopnea index; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PSG: polysomnography; PPG: photoplethysmography; PTT: pulse transit time; ECG: electrocardiogram; HRP: home respiratory polygraphy; ODI3: oxygen desaturation index  $\geq 3\%$ ; T-F: time-frequency maps; Se: sensitivity; Sp: specificity; Acc: accuracy.

## Figure captions



**Fig. 1** Optimum models for each AHI-derived diagnostic cut-off for OSAS: **a)**  $\text{AHI} \geq 1$  event/h; **b)**  $\text{AHI} \geq 3$  events/h; **c)**  $\text{AHI} \geq 5$  events/h. For each statistical multivariate model, polygon vertices are proportional to the influence (weight) of each oximetric variable. For the sake of better representation within the same figure, the magnitude of the coefficients are proportional to their influence within the same model but not between models



**Fig. 2** ROC curves of each optimum statistical model from oximetry and the ODI3 from the bootstrap procedure for each cut-off for positive OSAS: **a)**  $\text{AHI} \geq 1$  event/h; **b)**  $\text{AHI} \geq 3$  events/h; **c)**  $\text{AHI} \geq 5$  events/h

## 4.2. Multiscale entropy analysis of unattended oximetric recordings to assist in the screening of paediatric sleep apnoea at home

Andrea Crespo<sup>1,2,\*</sup>, Daniel Álvarez<sup>1,2</sup>, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal<sup>2</sup>, Fernando Vaquerizo-Villar<sup>2</sup>, Verónica Barroso-García<sup>2</sup>, María L. Alonso-Álvarez<sup>3</sup>, Joaquín Terán-Santos<sup>3</sup>, Roberto Hornero<sup>2</sup> and Félix del Campo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sleep-Ventilation Unit, Pneumology Service, Río Hortega University Hospital, c/ Dulzaina 2, 47012 Valladolid, Spain.

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011 Valladolid, Spain.

<sup>3</sup>Unidad Multidisciplinar de Sueño, CIBER Respiratorio, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, Spain.

### Resumen

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) pediátrico no tratado puede afectar gravemente el desarrollo y la calidad de vida de los niños. La polisomnografía hospitalaria (PSG) es el *gold standard* para un diagnóstico definitivo, aunque es relativamente poco accesible y especialmente molesta. La oximetría nocturna portátil ha surgido como una técnica eficaz para el *screening* de SAOS. No obstante, se necesitan más evidencias científicas. Nuestro estudio tiene como objetivo evaluar la utilidad de la entropía multiescala (MSE) para caracterizar los registros oximétricos. Nuestra hipótesis se basa en que la MSE podría proporcionar información relevante sobre la dinámica de la saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) en la detección de SAOS infantil. Para alcanzar este objetivo, se analizó una base de datos compuesta por registros no supervisados de SpO<sub>2</sub> de 50 niños con sospecha clínica de SAOS. La SpO<sub>2</sub> fue parametrizada mediante MSE e índices oximétricos clásicos. Se obtuvo un subconjunto óptimo compuesto por 5 características derivadas de la MSE y 4 índices clínicos clásicos utilizando selección automática de características paso a paso bidireccional. Se utilizó regresión logística (RL) para la clasificación. Nuestro modelo RL óptimo alcanzó una precisión del 83.5% (84.5% sensibilidad y 83% especificidad). Nuestros resultados sugieren que la MSE proporciona información relevante sobre la oximetría que es complementaria a la obtenida mediante enfoques clásicos. Por lo tanto, la MSE podría ser útil para mejorar la capacidad diagnóstica de la oximetría no supervisada como test de *screening* simplificado de detección de SAOS infantil.

Article

# Multiscale Entropy Analysis of Unattended Oximetric Recordings to Assist in the Screening of Paediatric Sleep Apnoea at Home

Andrea Crespo <sup>1,2,\*</sup>, Daniel Álvarez <sup>1,2</sup>, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal <sup>2</sup>,  
Fernando Vaquerizo-Villar <sup>2</sup>, Verónica Barroso-García <sup>2</sup>, María L. Alonso-Álvarez <sup>3</sup>,  
Joaquín Terán-Santos <sup>3</sup>, Roberto Hornero <sup>2</sup> and Félix del Campo <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sleep-Ventilation Unit, Pneumology Service, Río Hortega University Hospital, c/Dulzaina 2, Valladolid 47012, Spain; dalvgon@gmail.com (D.A.); fsas@telefonica.net (F.d.C.)

<sup>2</sup> Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, Valladolid 47011, Spain; gguttob@gmail.com (G.C.G.-T.); fernando.vaquerizo@gib.tel.uva.es (F.V.-V.); veronica.barroso@gib.tel.uva.es (V.B.-G.); robhor@tel.uva.es (R.H.)

<sup>3</sup> Unidad Multidisciplinar de Sueño, CIBER Respiratorio, Hospital Universitario de Burgos, Burgos 09006, Spain; mlalonso@hubu.es (M.L.A.-A.); jteran@hubu.es (J.T.-S.)

\* Correspondence: andreacresposedano@gmail.com; Tel.: +34-983-420-400 (ext. 85776)

Received: 6 May 2017; Accepted: 14 June 2017; Published: 17 June 2017

**Abstract:** Untreated paediatric obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) can severely affect the development and quality of life of children. In-hospital polysomnography (PSG) is the gold standard for a definitive diagnosis though it is relatively unavailable and particularly intrusive. Nocturnal portable oximetry has emerged as a reliable technique for OSAS screening. Nevertheless, additional evidences are demanded. Our study is aimed at assessing the usefulness of multiscale entropy (MSE) to characterise oximetric recordings. We hypothesise that MSE could provide relevant information of blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) dynamics in the detection of childhood OSAS. In order to achieve this goal, a dataset composed of unattended SpO<sub>2</sub> recordings from 50 children showing clinical suspicion of OSAS was analysed. SpO<sub>2</sub> was parameterised by means of MSE and conventional oximetric indices. An optimum feature subset composed of five MSE-derived features and four conventional clinical indices were obtained using automated bidirectional stepwise feature selection. Logistic regression (LR) was used for classification. Our optimum LR model reached 83.5% accuracy (84.5% sensitivity and 83.0% specificity). Our results suggest that MSE provides relevant information from oximetry that is complementary to conventional approaches. Therefore, MSE may be useful to improve the diagnostic ability of unattended oximetry as a simplified screening test for childhood OSAS.

**Keywords:** paediatric obstructive sleep apnoea syndrome; unattended oximetry; multiscale entropy; automated pattern recognition

## 1. Introduction

Paediatric obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a sleep-related breathing disorder characterised by intermittent and repetitive episodes of partial or complete collapse of the child's upper airway while sleeping [1]. Recurrent apnoeic events lead to gas exchange abnormalities and sleep disruption [2], which may cause major long-term adverse consequences in several body systems, such as neuropsychological and cognitive deficits, cardiovascular and metabolic dysfunction, and growth impairment [1–3]. Consequently, this condition severely affects health, development and quality of life of infants and young children [4]. In addition, untreated OSAS increases healthcare utilization and associated costs [5]. Therefore, early detection is essential in order to initiate treatment.

In this regard, a recent report of the American Academy of Paediatrics re-emphasised the need for OSAS screening in every habitually snoring child [2].

The prevalence of OSAS is estimated to range 1% to 5% of children in the general paediatric population [2]. Despite its major negative consequences, childhood OSAS is considered a relatively under-diagnosed condition [6]. Overnight polysomnography (PSG) in a supervised sleep laboratory is the gold standard technique for a definitive diagnosis [2,4]. One of the most important factors responsible for this under-diagnosis is the limited availability of paediatric sleep units in most countries [4,7]. An additional major limitation is the intrusiveness of PSG for children, who showed high aversion to spend the whole night in the sleep unit with several sensors attached [4,8]. These drawbacks limit the effectiveness of conventional PSG as a screening technique for OSAS in every symptomatic child as suggested by the international medical community. Therefore, during the last decade, it has emerged a great demand for novel and simplified screening tools for the disease [9–11].

In the context of simplified alternatives to PSG, attended respiratory polygraphy (RP) has become a reliable method for OSAS detection in clinical settings [11–13]. In addition, unattended RP at home has been recently proposed as a feasible approach in low resource settings when in-lab PSG is not available [10,11]. Nevertheless, RP, which measures airflow (thermistor and/or nasal pressure), respiratory movements (chest and abdominal effort), body position, pulse rate and blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ), also manage several sensors, being still potentially intrusive for infants and young children. In this regard, recording of single-channel  $SpO_2$  from overnight oximetry has been also proposed as a highly simple as well as effective screening technique for paediatric OSAS due to its suitability for children [10,14,15]. Moreover, automated processing of oximetric recordings has been proposed to enhance the diagnostic performance of overnight oximetry as a single screening test for childhood OSAS [16–19].

Several automated signal processing methods have been applied during the last years to parameterise changes in the overnight  $SpO_2$  profile due to apnoeic events. Previous studies in the framework of paediatric OSAS detection by means of oximetry assessed conventional desaturation indexes [16–21], common statistics in the time domain [16,17,19], spectral features in the frequency domain [16,19] and nonlinear measures [16,19]. Among these complementary approaches, nonlinear methods have been marginally explored. Approximate entropy (ApEn) [22], sample entropy (SampEn) [23], central tendency measure [24], and Lempel–Ziv complexity [25] have demonstrated their usefulness to characterise desaturations linked to apnoeic events both in adults [26–32] and children [16,19]. Nevertheless, we hypothesise that different nonlinear metrics could gain insight into the dynamics of oximetry leading to additional and essential information. Furthermore, common apnoeic events in children with OSAS lead to slight fluctuations in  $SpO_2$  recordings compared with deeper desaturations commonly present in adult patients. Consequently, screening for paediatric OSAS using only information from nocturnal oximetry is more challenging and thus more powerful methods are needed to thoroughly characterise all the changes linked with the disease. In the present paper, we propose the multiscale entropy (MSE) as a method able to exhaustively inspect nonlinear dynamics of  $SpO_2$  recordings.

MSE is a nonlinear measure of complexity previously applied in different medical frameworks to quantify entropy changes in biomedical recordings over time scales [33]. In this regard, MSE has demonstrated to be useful to characterise differences in the heart rate dynamics due to age [33], obesity [34] and cardiac disease [35] or to analyse human gait [36], as well as to quantify changes in the complexity of the electroencephalogram (EEG) background activity in Alzheimer's disease patients [37] and EEG changes due to pharmacological intervention in schizophrenia [38]. Similarly, MSE has been applied to cerebral oxygenation signals from infrared spectroscopy in order to study mortality and brain injury in preterm infants [39]. In the context of OSAS, MSE has been recently used to analyse heart rate dynamics in adult patients. Particularly, in the study by Pan et al. [40], MSE was applied to estimate the deterioration in autonomic and vascular regulatory function linked with increasing OSAS severity and the subsequent improvement after continuous positive airway pressure

treatment. Similarly, MSE has demonstrated to be useful in the analysis of speech signals in order to quantify disorderliness in vocal patterns indicative of sleep apnoea [41]. In a previous study by our group [42], MSE was also applied to characterise the dynamics of heart rate variability time series in order to derive new patterns able to detect adult OSAS.

The aim of this study was two-fold: (i) firstly, to accomplish a comprehensive analysis of oximetry dynamics by means of MSE in order to characterise differences between non-OSAS children and paediatric patients suffering from the disease; (ii) and second, to assess the usefulness of MSE-derived features in order to compose an optimum model from unattended oximetry able to accurately screen for paediatric OSAS at home.

## 2. Methodology

### 2.1. Dataset and Sleep Studies

The population under study was composed of 50 children referred to the Respiratory Sleep Disorders Unit of the University Hospital of Burgos (Spain). All children showed common symptoms linked with clinical suspicion of OSAS, i.e., habitual snoring and/or witnessed breathing pauses during sleep reported by their parents or caretakers. According to our recruitment protocol, children referred to the sleep unit were randomly selected to participate in the study in order to avoid potential bias linked with the inclusion process. In addition, children suffering from serious chronic medical and/or psychiatric additional conditions, those showing symptoms indicative of sleep disorders other than OSAS, and those children who required urgent interventions were excluded. Sleep studies consisted of unsupervised RP at children's home and a subsequent in-hospital PSG. Table 1 summarises the socio-demographic and clinical features of the dataset. The Ethical Review Committee of the hospital approved the protocol (#CEIC 936) and informed consent to participate in the study was obtained from all caretakers prior to the enrolment.

**Table 1.** Demographic, anthropometric, polysomnographic, and oximetric characteristics of the paediatric population under study using a cut-off of 3 events/h for positive OSAS.

	All Children	OSAS-Negative	OSAS-Positive	<i>p</i> -Value
No. Subjects (%)	50	24 (48.0%)	26 (52.0%)	-
Age (years)	4 [4, 6]	4.5 [4, 6]	4 [4, 6]	N.S.
No. Males (n)	27 (54.0%)	11 (45.8%)	16 (61.5%)	N.S.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.42 [15.00, 17.53]	16.42 [15.61, 17.42]	16.38 [14.57, 17.70]	N.S.
OAHl (events/h)	3.56 [1.21, 17.28]	1.18 [0.54, 1.87]	15.88 [6.72, 23.49]	<<0.05
Recording time (h)	9.05 [8.40, 9.27]	9.0 [8.74, 9.22]	9.08 [8.28, 9.56]	N.S.
ODI3 (events/h)	1.89 [5.19]	0.87 [1.48]	5.90 [7.26]	<<0.05
Sat <sub>MIN</sub> (%)	90 [4]	91 [2]	89 [3]	<0.05
Sat <sub>AVG</sub> (%)	97 [2]	97 [1]	97 [2]	N.S.
CT95 (%)	0.82 [3.00]	0.36 [1.10]	1.62 [6.61]	<0.05

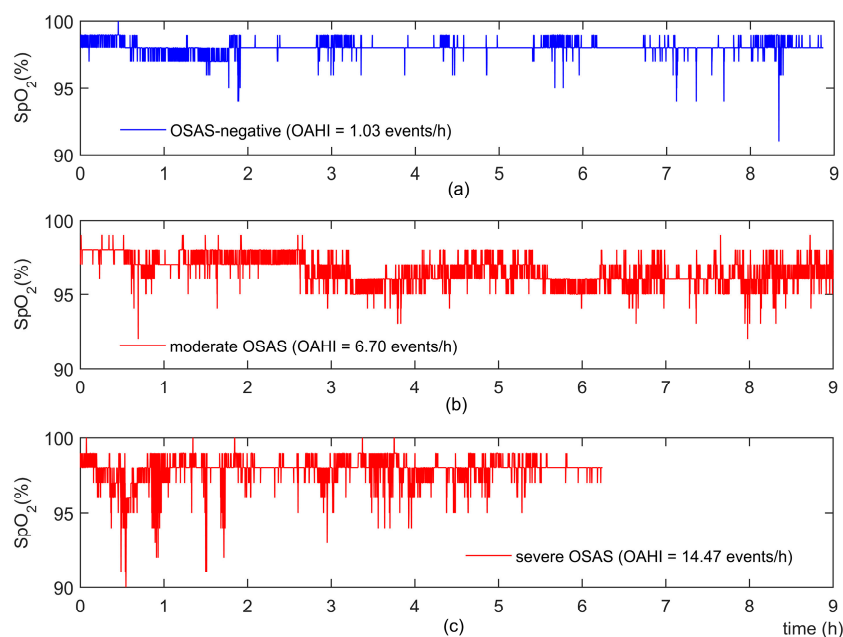
OSAS: obstructive sleep apnoea syndrome; BMI: body mass index; OAHl: obstructive apnoea-hypopnoea index; ODI3: oxygen desaturation index of 3%; Sat<sub>MIN</sub>: minimum SpO<sub>2</sub> during the whole recording; Sat<sub>AVG</sub>: average SpO<sub>2</sub> during the whole recording; CT95: percentage of time with a SpO<sub>2</sub> below 95%; N.S.: non-significant statistical differences (*p* > 0.05)

According to the American Academy of Sleep Medicine (AASM), in-lab PSG was used as gold standard for a definitive diagnosis of paediatric OSAS [43]. In-lab supervised PSG was conducted from 22:00 to 08:00 using a digital polysomnograph Deltamed Coherence<sup>®</sup> 3NT version 3.0 (Diagniscan, S.A.U., Group Werfen, Paris, France). The following signals were recorded and stored for subsequent manual scoring: EEG, right and left electrooculogram, tibia and submental electromyogram, electrocardiogram, airflow (thermistor and nasal cannula), chest and abdominal movements (effort bands), oximetry, continuous transcutaneous carbon dioxide (PtcCO<sub>2</sub>), snoring and body position. The 2012 AASM rules for children were used to perform sleep staging and score apnoeic events [43]: an obstructive apnoea was quantified when a drop in the peak signal excursion  $\geq 90\%$  from pre-event baseline of oronasal thermal sensor occurred during at least the duration



of two breaths while maintaining the presence of respiratory effort throughout the entire period of airflow cessation. On the other hand, hypopnoea was quantified when peak signal excursions in the nasal pressure recording drop by  $\geq 30\%$  of pre-events baseline lasting at least two breaths, accompanied by a desaturation  $\geq 3\%$  or an electroencephalographic arousal. After manual scoring, the standard obstructive apnoea–hypopnoea index (OAHI) was computed, which measures the number of obstructive apnoeas and hypopnoeas per hour of sleep. There is a great controversy regarding the clinical cut-off used to confirm childhood OSAS [2,4,10,15]. In order to address this issue, a common OAHI cut-off point of 3 events/h was used in the present study [11,18,19]. According to this clinical threshold, a positive diagnosis was confirmed in 26 children (OSAS prevalence 52%). Table 1 shows the clinical and oximetric characteristics for the OSAS-negative and the OSAS-positive groups.

Unattended RP was carried out at children’s home by means of a portable polygraphy equipment (eXim Apnea Polygraph by Bitmed, Sibel S.A., Barcelona, Spain). Unsupervised  $\text{SpO}_2$  recordings from RP were acquired using a high sampling rate of 100 Hz in order to assist with artefact rejection. As suggested by the AASM, a pre-processing stage was implemented to remove artefacts due to patient’s movements. Then, a non-overlapping time-averaging moving window of 1 s was applied, which is lower than the maximum acceptable signal averaging time of 3 s recommended by the AASM [44]. Every oximetric recording was downloaded as a single European Data Format (EDF) file for subsequent automated processing by means of MSE. Figure 1 depicts representative at-home  $\text{SpO}_2$  portable recordings from our dataset. It is important to note that even the  $\text{SpO}_2$  overnight profile of a child with moderate OSAS ( $\text{OAHI} \geq 5$  events/h) showed small fluctuations. Furthermore, all the desaturations of the oximetric recording from a severe OSAS-positive patient ( $\text{OAHI} \geq 10$  events/h) are comprised in the range 90%–100%, making it difficult to search for differences between OSAS-negative and OSAS-positive children just using the nocturnal oximetry profile.



**Figure 1.** Representative nocturnal oximetric profiles for: (a) a children suspected of suffering from OSAS with  $\text{OAHI} < 5$  events/h; (b) an OSAS-positive patient with  $5 \leq \text{OAHI} < 10$  events/h (moderate OSAS); and (c) an OSAS-positive patient with  $\text{OAHI} \geq 10$  events/h (severe OSAS).

## 2.2. Automated Signal Processing

An automated signal processing scheme composed of three stages was accomplished. Firstly, every oximetric recording was analysed by means of MSE. MSE curves were parameterised to thoroughly characterise the complexity of overnight desaturations. In addition, conventional oximetric

indexes were used to account for additional information linked with the number and the severity of desaturations. After the feature extraction stage, an initial feature set composed of 21 variables was built. Secondly, an automated feature selection stage was conducted to identify the optimum feature subset composed of the most relevant as well as complementary variables. The widely known forward stepwise logistic regression (FSLR) algorithm was used to accomplish feature selection [45]. Finally, a binary logistic regression (LR) model aimed at discerning among OSAS-negative and OSAS-positive children was composed using the optimum features.

### 2.2.1. Multiscale Entropy

MSE is a nonlinear method proposed by Costa et al. [46] aimed at quantifying the complexity of a time series taking into account entropy changes along multiple time scales. As complex temporal fluctuations are inherent to physiological dynamics, MSE is able to provide additional and useful information that conventional entropy-based measures cannot. Despite its validated usefulness, traditional single-scale entropies do not account for the a priori relevant information linked with the dynamical structure of the signal on scales other than the shortest one [33,46]. In order to overcome this issue, MSE estimates the entropy of consecutive coarse-grained versions of the original time series so that each coarse-grained sequence characterises the system state on increasing time scales.

Regarding the algorithm proposed by Costa et al. [46], given a one-dimensional discrete time series  $x(i)$  of length  $N$  ( $i = 1, \dots, N$ ), the coarse-grained versions for a time scale factor  $\tau$  are computed as follows:

$$y^{(\tau)}(j) = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x(i), 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau} \quad (1)$$

For  $\tau = 1$ , the sequence  $y^{(1)}$  is really the original time series, whereas elements of each coarse-grained sequence are the average of the original samples within non-overlapping segments of length  $\tau$ . Therefore, the length of each coarse-grained sequence is the original length  $N$  divided by the scale factor  $\tau$ . Accordingly, MSE analysis is performed by computing the single-scale entropy measure for each coarse-grained time series plotted as a function of  $\tau$ , from the original signal ( $\tau = 1$ ) to the highest time scale [46].

Approximate entropy (ApEn) and sample entropy (SampEn) are commonly used as single-scale entropy measures to compute MSE [36,42,46]. Similarly, both the Tsallis and the Rényi entropies have been also proposed [34]. Nevertheless, the use of SampEn has several major advantages [23,33]: it is less dependent of the sequence length so it can be applied to relatively short and noisy biomedical recordings, and it shows relative consistency over a broader range of input model-dependent parameters. In addition, SampEn reduces the bias caused by self-matching inherent to the ApEn algorithm [23]. Therefore, SampEn was used in the present research.

Briefly, SampEn ( $m, r, N$ ) is aimed at quantifying irregularity of one-dimensional time series, assigning larger values to sequences showing larger degree of disorder, i.e., higher entropy [23]. SampEn is computed as follows [23]:

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln \left[ \frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right] \quad (2)$$

where  $A^m$  and  $B^m$  are the average number of segments  $X_m(i)$  ( $1 \leq i \leq N - m + 1$ ) of length  $m$  and  $m+1$ , respectively, such that the distance between every pair of segments  $X_m(i)$  and  $X_m(j)$  is less than or equal to a tolerance  $r$  according to the following equation:

$$d[X_m(i), X_m(j)] = \max_{k=0, \dots, m-1} (|x(i+k) - x(j+k)|), \text{ with } 1 \leq j \leq N - m \text{ and } j \neq i \quad (3)$$

There is not a consensus to set the highest time scale in MSE analyses though it depends on the problem under study, as well as on the characteristics of the signal and the single-scale measure

of entropy [37,42]. In the present study, overnight oximetric recordings had a median duration of 9.05 h, i.e.,  $\approx 2^{15}$  samples after pre-processing and time-averaging. As a proper estimation of SampEn requires at least  $10^m$  samples [23], we set a conservative maximum scale factor of  $\tau = 50$  in order to inspect oximetry dynamics. Regarding the input parameters of SampEn, the values of  $m$  and  $r$  are critical in the estimation of entropy and thus in the performance of MSE analyses. In the present study, we used  $m = 1$  and  $r = 0.25$  times the standard deviation (SD) of the original recording, which have demonstrated to be optimal in previous analysis of oximetry by means of SampEn [19,27,31]. As recommended by Costa et al. [33],  $r$  was not normalised for time scales  $\tau > 1$  because changes of variance in the coarse-grained versions of the signal have information about the whole original time series. As in similar studies [37,42], MSE curves were parameterised by means of slopes and single-entropy values for the time scales showing the most significant visual differences among the groups under study. Similarly, the area under the MSE profile for these scales and the time scale where the MSE function is maximum were used to characterise each curve.

### 2.2.2. Conventional Oximetric Indexes

Information linked with the number and severity of desaturations is commonly used in clinical settings in the context of childhood OSAS due to its readiness and easy interpretation. In fact, despite evidences showing their inherent underestimation, conventional oximetric indexes have demonstrated to be useful in OSAS screening [1,20,21]. Therefore, the following indices were included in our initial feature space to account for this relevant data: the oxygen desaturation index  $\geq 3\%$  (ODI3), which measures the number of desaturations greater than or equal to 3% from baseline per hour of recording; the minimum ( $\text{Sat}_{\text{MIN}}$ ) and the average ( $\text{Sat}_{\text{AVG}}$ ) saturation values along the whole recording; and the cumulative time spent with a saturation below 95% (CT95) as a percentage of the total recording time.

### 2.2.3. Feature Selection and Classification

The well-known binary logistic regression (LR) algorithm was involved both in feature selection and classification stages. Regarding dimensionality reduction, bidirectional forward stepwise logistic regression (FSLR) is a widely applied method for LR model optimization [29,31,42,47]. FSLR is able to find the simplest as well as still representative feature subset conducting an efficient and robust iterative process [45]. Briefly, bidirectional FSLR selects the most relevant variables (forward selection) and simultaneously removes the redundant ones (backward elimination) in terms of statistically significant differences between the current model and a candidate one. In the present study, a bootstrapping approach was implemented to obtain an optimal feature space independent of a particular dataset. Bootstrapping is particularly useful to estimate statistics in small-sized datasets [48]. Hence, the FSLR feature selection algorithm was applied 1000 times to different bootstrap replicates derived from the original dataset. In order to gather as much relevant information as possible, as well as maintain a moderate number of variables, a conservative threshold for feature selection was set: all variables automatically selected at least 10% of the runs composed the optimum feature space. Finally, a LR model aimed at classifying OSAS-negative and OSAS-positive children was built using our optimum feature subset.

### 2.2.4. Statistical Analyses

Matlab R2015a (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts) was used to perform statistical analyses as well as to implement automated pattern recognition stages. The Kolmogorov-Smirnoff's normality test and the Levene's homoscedasticity test revealed that the oximetric features involved in our study were not normally distributed and variances were unequal. Accordingly, a descriptive analysis of every feature was carried out by means of the median and interquartile range. Similarly, significant statistical differences ( $p < 0.05$ ) between the groups under study (OSAS-negative vs. OSAS-positive) were assessed using the non-parametric Mann-Whitney  $U$  test.

The common bootstrap 0.632 approach was applied in order to validate our proposal since it is particularly useful to estimate performance metrics in small-sized datasets [18,19,48]. Given an original dataset of size  $N$ , bootstrap 0.632 applies resampling with replacement to build  $M$  new datasets, the so-called bootstrap replicates, each one composed of  $N$  instances. For each replicate  $m_i$  ( $1 \leq i \leq M$ ), every instance from the original dataset can be selected several times with equal (uniform) probability, i.e., all replicates will contain repeated instances. Consequently, for each bootstrap replicate, a number of instances from the original dataset are not selected. At each iteration, a dataset  $m_i$  is used for training purposes, whereas instances not involved in the replicate are used for validation. In order to obtain a proper estimation of the 95% confidence interval (CI95%), the number of bootstrap replicates was set to  $M = 1000$  [48]. According to bootstrap 0.632, every statistic or performance metric must be computed as a contribution of both the training replicate and its corresponding test dataset as follows [48]:

$$metric^{(m_i)} = 0.632 \cdot metric_{TEST}^{(m_i)} + 0.368 \cdot metric_{TRAIN}^{(m_i)} \quad (4)$$

Finally, the estimation of each performance metric is obtained as the average across all the  $M$  bootstrap replicates.

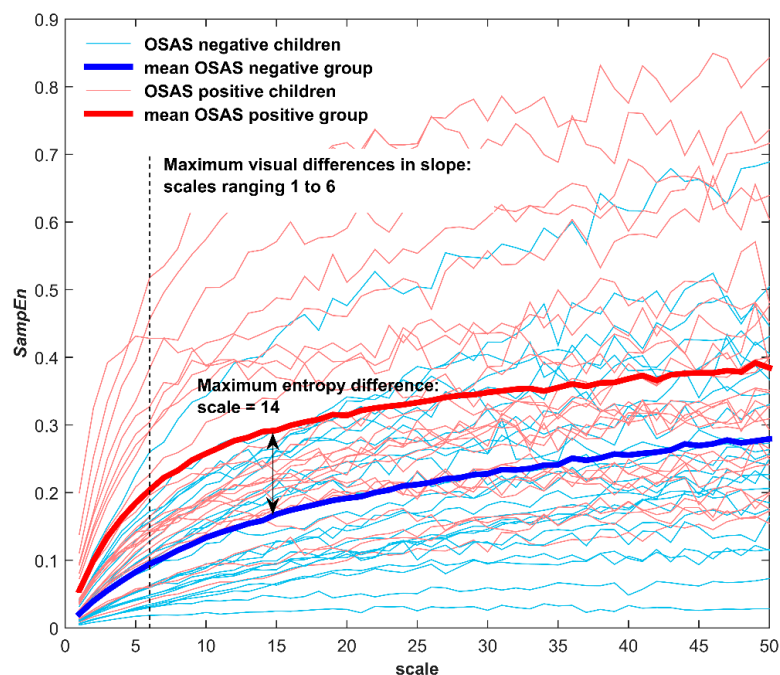
The performance of the LR classifier was assessed by means of sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+), negative likelihood ratio (LR−), accuracy (Acc), and area under the receiver operating characteristics (ROC) curve (AUC).

### 3. Results

Figure 2 plots individual SampEn values as a function of  $\tau$  for every overnight oximetric recording in the population under study, as well as the average for the whole OSAS-positive and OSAS-negative groups. Despite the inherent variance, OSAS-positive patients showed greater averaged entropy, i.e., irregularity, than OSAS-negative children due to desaturations caused by apnoeic events for every time scale. We performed a visual inspection of the averaged MSE profiles to properly parameterise each curve. Regarding the smaller time scales, it is important to note that SampEn values of OSAS-positive patients increased with a substantially higher slope than for the OSAS-negative group from scales  $\tau = 1$  to  $\tau = 6$ . Then, SampEn values increased monotonically for both groups until reaching a similar slope. In addition, we can observe that there was a maximum difference between both MSE averaged profiles for time scale  $\tau = 14$ . In order to gather this information, the following parameters were derived from the MSE profile of each oximetric recording:

- i. Slope of the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and scales  $\tau = 2$  ( $Slp_{1-2}$ ),  $\tau = 3$  ( $Slp_{1-3}$ ),  $\tau = 4$  ( $Slp_{1-4}$ ),  $\tau = 5$  ( $Slp_{1-5}$ ) and  $\tau = 6$  ( $Slp_{1-6}$ ). It is estimated as the slope of the straight-line connecting the MSE values of the time scales under study. Higher slope accounts for a larger entropy increase between the original signal ( $\tau = 1$ ) and coarse-grained versions in consecutive short time scales ( $\tau = 2$  to  $6$ ), i.e., the control mechanisms regulating peripheral blood oxygen saturation on such short time scales are the most affected by recurrent apnoeic events.
- ii. Individual SampEn values from scale  $\tau = 1$  to scale  $\tau = 6$  ( $SE_1$  to  $SE_6$ ). Single-scale SampEn is a measure of entropy or disorderliness and thus larger individual values are linked with more complex underlying mechanisms governing the dynamics of the oximetric signal for these time scales.
- iii. SampEn single value in the scale reaching the maximum margin between MSE curves of the groups under study, i.e.,  $\tau = 14$  ( $SE_{max}$ ). This feature quantifies the irregularity of the oximetric recording for the time scale where the maximum difference between the classes under study (OSAS-negative vs. OSAS-positive) is expected.
- iv. Area enclosed under the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and scales  $\tau = 2$  ( $Ar_{1-2}$ ),  $\tau = 4$  ( $Ar_{1-4}$ ) and  $\tau = 6$  ( $Ar_{1-6}$ ). MSE curves allow us to compare the relative complexity of time series [33].

- Higher area is achieved when SampEn values are higher for the majority of the time scales, suggesting that the time series is more complex.
- v. Area enclosed under the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and the scale reaching the maximum margin ( $\tau = 14$ ) between the averaged MSE curves ( $Ar_{1-max}$ ). After time scale  $\tau = 14$ , the MSE curves of OSAS-negative and OSAS-positive groups monotonically increase with a similar slope, showing almost equal behaviour. From short time scales to scale  $\tau = 14$ , the MSE curves of both groups show the greatest differences regarding shape and individual entropy values. Thus, this feature gathers the contribution of the time scales showing the maximum differences in the dynamics of nocturnal oximetry between the groups under study.
  - vi. Time scale where the maximum SampEn value is reached ( $\tau_{max}$ ). This feature is related to the level of depth of changes in the underlying complexity of the signal, i.e., it shows the time scale up to which entropy increases.



**Figure 2.** MSE curves for every overnight oximetric recording in the population set. Averaged MSE profiles along each time scale are also plotted for the whole OSAS-negative (blue) and OSAS-positive (red) groups.

Table 2 summarises the median and interquartile range (IQR) of all these MSE-derived parameters for the OSAS-negative and the OSAS-positive groups. It is noticeable that almost all features achieved statistically significant differences between groups ( $p < 0.05$ ). On average, OSAS-positive patients showed significantly higher slopes ( $Slp_{1-2}$  to  $Slp_{1-6}$ ), higher irregularity ( $SE_1$  to  $SE_6$ ), and higher area under the MSE curve ( $Ar_{1-2}$  to  $Ar_{1-6}$ ) in the smaller time scales than OSAS-negative children. Similarly, OSAS-positive patients also showed significantly higher area under the MSE curve between time scales 1 and the maximum-margin scale ( $\tau = 14$ ) as well as higher entropy in such a maximum-margin scale than OSAS-negative children.

Table 3 summarises the diagnostic performance of every entropy-based parameter derived from MSE analysis. Almost all features under study showed balanced sensitivity and specificity values, as well as moderate diagnostic accuracy. Regarding slope-based MSE features, accuracy ranged 71.4% to 73.4% and both  $Slp_{1-3}$  and  $Slp_{1-4}$  reached the maximum AUC (0.80). Similarly, the accuracy of area-based MSE features ranged 71.3% to 72.3% and  $Ar_{1-2}$ ,  $Ar_{1-4}$  and  $Ar_{1-6}$  reached 0.80 AUC. In regard to SampEn values at individual time scales, accuracy ranged 68.1% to 73.4% and both  $SE_1$  and  $SE_3$



achieved 0.81 AUC. Finally,  $\tau_{max}$  reached poor accuracy (Acc = 55.8%) and poor area under the ROC curve (AUC = 0.60). Table 4 shows the performance of every conventional oximetric index involved in the study. Accuracy ranged 58.8% to 74.5% and all indices showed balanced sensitivity and specificity. It is important to highlight that ODI3 performed notably higher than the remaining conventional features, reaching 74.5% Acc (71.9% Se and 77.6% Sp) and 0.85 AUC.

**Table 2.** Descriptive analysis (median and interquartile range) of each MSE-derived feature for each patient group under study.

MSE Features	OSAS-Negative	OSAS-Positive	<i>p</i> -Value
<i>Slp</i> <sub>1-2</sub>	0.015 [0.017]	0.031 [0.041]	<<0.05
<i>Slp</i> <sub>1-3</sub>	0.028 [0.031]	0.057 [0.070]	<<0.05
<i>Slp</i> <sub>1-4</sub>	0.038 [0.044]	0.079 [0.094]	<<0.05
<i>Slp</i> <sub>1-5</sub>	0.049 [0.059]	0.096 [0.111]	<<0.05
<i>Slp</i> <sub>1-6</sub>	0.058 [0.073]	0.110 [0.128]	<0.05
<i>SE</i> <sub>1</sub>	0.016 [0.019]	0.039 [0.055]	<<0.05
<i>SE</i> <sub>2</sub>	0.032 [0.036]	0.071 [0.097]	<<0.05
<i>SE</i> <sub>3</sub>	0.045 [0.050]	0.097 [0.126]	<<0.05
<i>SE</i> <sub>4</sub>	0.055 [0.063]	0.118 [0.149]	<<0.05
<i>SE</i> <sub>5</sub>	0.067 [0.078]	0.135 [0.166]	<<0.05
<i>SE</i> <sub>6</sub>	0.075 [0.092]	0.147 [0.175]	<<0.05
<i>SE</i> <sub>max</sub>	0.129 [0.147]	0.229 [0.216]	<0.05
<i>Ar</i> <sub>1-2</sub>	0.048 [0.055]	0.110 [0.152]	<<0.05
<i>Ar</i> <sub>1-4</sub>	0.151 [0.168]	0.324 [0.427]	<<0.05
<i>Ar</i> <sub>1-6</sub>	0.292 [0.338]	0.599 [0.767]	<<0.05
<i>Ar</i> <sub>1-max</sub>	1.164 [1.382]	2.114 [2.463]	<<0.05
$\tau_{max}$	48.000 [3.500]	48.000 [5.000]	N.S.

MSE: multiscale entropy; *Slp*<sub>1-*x*</sub>: slope of the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and scale  $\tau = x$ ; *SE*<sub>*x*</sub>: Sample entropy value in the scale  $\tau = x$ ; *SE*<sub>max</sub>: Sample entropy value in the scale reaching the maximum margin between MSE curves of the groups under study; *Ar*<sub>1-*x*</sub>: Area enclosed under the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and scale  $\tau = x$ ; *Ar*<sub>1-max</sub>: Area enclosed under the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and the scale reaching the maximum margin between MSE curves;  $\tau_{max}$ : Scale where the maximum sample entropy value is reached; N.S.: non-significant statistical differences ( $p > 0.05$ ).

Figure 3 shows the number of times each variable was selected after FSLR feature selection using the bootstrapping approach proposed to improve model generalization. A total of nine features (five from MSE analysis and four conventional indices) were above the specified threshold (10% of total runs): *Slp*<sub>1-2</sub>, *Slp*<sub>1-6</sub>, *SE*<sub>1</sub>, *SE*<sub>max</sub>,  $\tau_{max}$ , ODI3, *Sat*<sub>MIN</sub>, *Sat*<sub>AVG</sub> and CT95. Using these features, an optimum LR model was composed. Figure 4 shows the ROC curves during the training stage of the bootstrapping procedure (average across all bootstrap replicates) for each feature subset under study, i.e., MSE-derived features (MSE), conventional oximetric indices (OX), all features together without feature selection (MSE-OX) and the optimum feature subset from FSLR (OPT). We can observe that the feature subsets using MSE-derived features and oximetric indices jointly achieved notably higher AUC than each single approach individually, which supports our initial hypothesis of complementarity between both approaches.

Table 5 summarises the diagnostic performance of all approaches involved in the study. A LR model composed of all the MSE-derived features reached 75.2% Acc (75.7% Se, 75.3% Sp) and 0.79 AUC, whereas a LR model built with all the oximetric indices reached 76.0% Acc (74.7% Se, 77.7% Sp) and 0.82 AUC. Similarly, a LR model composed of all the MSE and oximetric variables under study reached comparable performance, achieving 79.0% Acc (79.4% Se, 79.3% Sp) and 0.80 AUC. Interestingly, our optimum LR model composed of features automatically selected by FSLR performed significantly better, reaching 83.5% Acc (84.5% Se, 83.0% Sp) and 0.86 AUC.

**Table 3.** Diagnostic performance using a bootstrap approach for each feature derived from the MSE profile of nocturnal oximetric recordings.

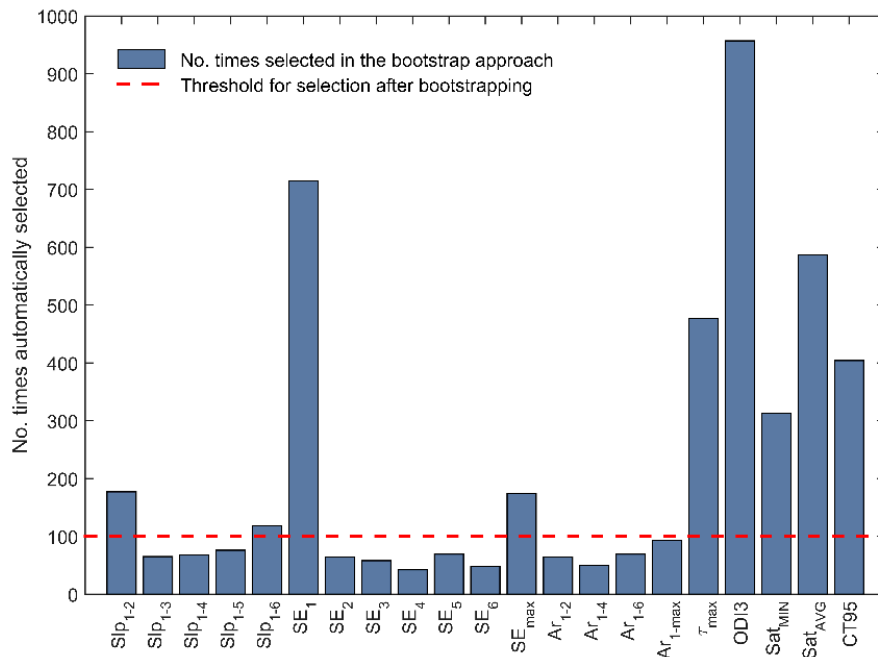
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR−	Acc (%)	AUC
<i>Slp</i> <sub>1-2</sub>	75.6 (47.7, 98.3)	67.8 (36.6, 96.3)	72.5 (50.5, 96.8)	72.6 (48.3, 97.7)	2.83 (1.30, 6.71)	0.37 (0.03, 0.77)	71.8 (56.8, 86.5)	0.79 (0.62, 0.94)
<i>Slp</i> <sub>1-3</sub>	78.1 (49.4, 98.5)	68.1 (38.4, 95.8)	73.1 (51.2, 96.4)	74.9 (49.7, 98.0)	2.89 (1.34, 6.71)	0.33 (0.02, 0.72)	73.2 (58.8, 88.2)	0.80 (0.63, 0.94)
<i>Slp</i> <sub>1-4</sub>	78.6 (50.6, 98.5)	68.0 (37.6, 96.2)	73.2 (51.4, 96.5)	75.1 (49.6, 98.1)	2.94 (1.36, 7.07)	0.32 (0.02, 0.72)	73.4 (57.7, 88.6)	0.80 (0.64, 0.95)
<i>Slp</i> <sub>1-5</sub>	76.1 (48.7, 98.4)	66.6 (35.7, 95.7)	71.8 (48.7, 96.2)	72.6 (46.9, 97.6)	2.71 (1.26, 6.10)	0.37 (0.03, 0.81)	71.4 (55.2, 86.4)	0.78 (0.61, 0.94)
<i>Slp</i> <sub>1-6</sub>	76.6 (45.8, 97.6)	66.5 (35.7, 95.6)	71.8 (48.8, 95.9)	72.8 (47.6, 97.1)	2.72 (1.23, 6.33)	0.36 (0.03, 0.81)	71.6 (55.2, 87.4)	0.77 (0.60, 0.92)
<i>SE</i> <sub>1</sub>	75.2 (47.4, 98.6)	70.2 (36.0, 96.9)	74.0 (51.4, 97.3)	73.0 (48.3, 98.0)	3.10 (1.35, 7.43)	0.36 (0.02, 0.76)	72.7 (57.6, 88.6)	0.81 (0.65, 0.95)
<i>SE</i> <sub>2</sub>	75.0 (48.4, 98.7)	68.7 (36.6, 96.6)	73.0 (50.9, 96.8)	72.6 (48.3, 98.1)	2.92 (1.34, 6.99)	0.37 (0.02, 0.77)	71.9 (56.8, 87.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<i>SE</i> <sub>3</sub>	76.9 (49.1, 98.3)	68.9 (39.1, 96.3)	73.3 (51.4, 96.7)	74.0 (48.6, 97.8)	2.96 (1.34, 6.92)	0.34 (0.02, 0.74)	72.9 (58.0, 88.2)	0.81 (0.64, 0.94)
<i>SE</i> <sub>4</sub>	77.3 (50.1, 98.5)	69.4 (36.6, 96.5)	73.9 (51.7, 96.8)	74.6 (48.7, 97.9)	3.06 (1.35, 7.14)	0.33 (0.02, 0.74)	73.4 (57.6, 88.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<i>SE</i> <sub>5</sub>	76.4 (49.1, 98.7)	67.9 (36.1, 96.1)	72.8 (50.5, 96.6)	73.3 (48.3, 98.1)	2.88 (1.30, 6.81)	0.35 (0.02, 0.76)	72.2 (56.8, 87.0)	0.79 (0.63, 0.94)
<i>SE</i> <sub>6</sub>	75.8 (49.9, 97.7)	67.1 (36.2, 96.1)	72.0 (48.6, 96.5)	72.3 (47.9, 97.2)	2.79 (1.25, 6.63)	0.37 (0.03, 0.82)	71.5 (55.2, 87.0)	0.78 (0.61, 0.93)
<i>SE</i> <sub>max</sub>	74.3 (39.4, 98.7)	61.6 (31.7, 96.0)	68.3 (46.0, 95.7)	70.7 (43.4, 97.8)	2.26 (1.13, 5.49)	0.42 (0.02, 0.95)	68.1 (52.3, 83.6)	0.75 (0.58, 0.91)
<i>Ar</i> <sub>1-2</sub>	74.8 (48.4, 98.7)	68.8 (34.8, 96.7)	73.1 (50.7, 96.8)	72.5 (48.3, 98.1)	2.94 (1.31, 7.03)	0.37 (0.02, 0.78)	71.8 (55.2, 87.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<i>Ar</i> <sub>1-4</sub>	76.1 (49.1, 98.6)	68.5 (36.6, 96.5)	73.0 (51.3, 96.8)	73.4 (48.3, 98.0)	2.92 (1.33, 7.07)	0.35 (0.02, 0.76)	72.3 (57.8, 87.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<i>Ar</i> <sub>1-6</sub>	75.1 (49.2, 98.6)	68.7 (36.9, 96.5)	73.0 (50.5, 96.8)	72.5 (47.9, 98.0)	2.94 (1.30, 7.05)	0.37 (0.02, 0.78)	71.9 (55.5, 87.2)	0.80 (0.64, 0.94)
<i>Ar</i> <sub>1-max</sub>	75.5 (47.4, 98.3)	67.1 (35.0, 96.2)	72.0 (49.1, 96.3)	72.3 (47.8, 97.3)	2.75 (1.26, 6.47)	0.37 (0.03, 0.82)	71.3 (55.2, 86.4)	0.78 (0.61, 0.93)
$\tau_{max}$	57.0 (21.2, 98.3)	55.0 (20.3, 89.2)	58.3 (31.9, 84.0)	56.6 (29.0, 96.8)	1.47 (0.64, 3.59)	0.81 (0.04, 1.94)	55.8 (39.6, 71.8)	0.60 (0.51, 0.76)

Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AUC: area under the receiver operating characteristic curve; *Slp*<sub>1-x</sub>: slope of the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and scale  $\tau = x$ ; *SE*<sub>x</sub>: SampEn in the scale  $\tau = x$ ; *SE*<sub>max</sub>: SampEn in the scale reaching the maximum margin between MSE curves of the groups under study; *Ar*<sub>1-x</sub>: Area enclosed under the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and scale  $\tau = x$ ; *Ar*<sub>1-max</sub>: Area enclosed under the MSE curve between scale  $\tau = 1$  and the scale reaching the maximum margin between MSE curves;  $\tau_{max}$ : Scale where the maximum sample entropy value is reached.

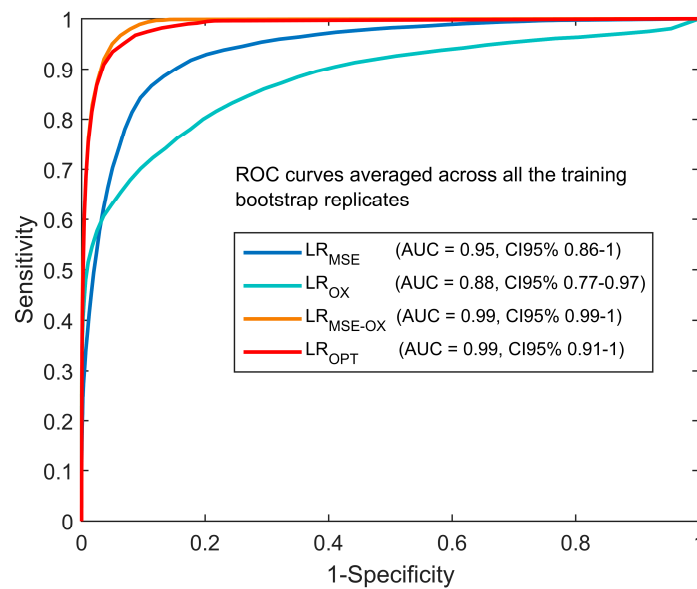
**Table 4.** Diagnostic performance using a bootstrap approach for each oximetric variable involved in the model development.

	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<i>ODI3</i>	71.9 (44.9, 97.6)	77.6 (40.7, 100)	79.7 (55.1, 100)	72.6 (49.7, 97.3)	3.97 (1.50, 11.20)	0.36 (0.03, 0.70)	74.5 (58.5, 88.9)	0.85 (0.70, 0.97)
<i>Sat</i> <sub>MIN</sub>	54.2 (20.3, 97.8)	64.2 (21.2, 98.2)	64.8 (34.7, 97.3)	58.4 (30.8, 96.1)	1.96 (0.72, 5.62)	0.72 (0.05, 1.44)	58.8 (42.9, 73.6)	0.62 (0.51, 0.79)
<i>Sat</i> <sub>AVG</sub>	69.4 (34.2, 96.7)	66.8 (39.5, 95.9)	69.8 (45.1, 95.6)	68.1 (42.1, 96.0)	2.41 (1.07, 5.40)	0.46 (0.05, 0.94)	68.1 (49.9, 82.9)	0.70 (0.52, 0.88)
<i>CT95</i>	66.8 (34.2, 96.3)	69.3 (35.9, 98.6)	72.0 (48.3, 98.2)	66.4 (42.3, 95.4)	2.63 (1.14, 8.02)	0.49 (0.06, 0.97)	67.8 (52.3, 83.0)	0.75 (0.57, 0.92)

Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AUC: area under the receiver operating characteristic curve; *ODI3*: oxygen desaturation index of 3%; *Sat*<sub>MIN</sub>: minimum SpO<sub>2</sub> during the whole recording; *Sat*<sub>AVG</sub>: average SpO<sub>2</sub> during the whole recording; *CT95*: percentage of time with a SpO<sub>2</sub> below 95%.



**Figure 3.** Histogram summarising the number of times each variable from the initial feature space is selected after forward stepwise logistic regression (FSLR) feature selection using the proposed bootstrapping approach with 1000 bootstrap replicates.



**Figure 4.** Receiver operating characteristics (ROC) curves of the proposed logistic regression (LR) models from training. Each curve is the average of all the bootstrap training replicates.



**Table 5.** Diagnostic performance using a bootstrap approach for all the binary LR models under study using a cut-off of 3 events/h for positive OSAS.

	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
LR <sub>MSE</sub>	75.7 (49.0, 100)	75.3 (43.4, 100)	77.5 (53.6, 100)	74.4 (48.7, 100)	5.95 (1.78, 13.41)	0.38 (0, 0.93)	75.2 (57.0, 90.0)	0.79 (0.58, 0.95)
LR <sub>OX</sub>	74.7 (47.3, 98.8)	77.7 (44.4, 1)	79.7 (55.9, 1)	74.2 (49.9, 98.7)	4.76 (1.62, 12.92)	0.35 (0.01, 0.75)	76.0 (58.8, 90.4)	0.82 (0.64, 0.97)
LR <sub>MSE-OX</sub>	79.4 (54.9, 1)	79.3 (55.3, 1)	80.8 (62.1, 1)	78.4 (58.5, 1)	6.65 (2.56, 14.39)	0.34 (0, 0.92)	79.0 (63.1, 92.8)	0.80 (0.62, 0.95)
LR <sub>OPT</sub>	84.5 (60.1, 1)	83.0 (54.2, 1)	84.7 (61.6, 1)	83.3 (58.7, 1)	7.81 (1.58, 15.05)	0.23 (0, 0.70)	83.5 (63.2, 96.1)	0.86 (0.65, 0.99)

Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; Acc: accuracy; AUC: area under the receiver operating characteristic curve; LR<sub>MSE</sub>: LR model composed of all the MSE-derived features; LR<sub>OX</sub>: LR model composed of all the oximetric features; LR<sub>MSE-OX</sub>: LR model composed of all the MSE-derived and oximetric features; LR<sub>OPT</sub>: LR model composed of the optimum features derived from FSLR.

#### 4. Discussion

In this study, we analysed the usefulness of MSE in the context of screening for paediatric OSAS by means of overnight unattended oximetry at home. Nocturnal oximetry has emerged as a reliable technique for simplified OSAS detection in children. The present research gains additional insight into the diagnostic capability of portable oximetry. Our results showed that MSE is able to provide relevant and complementary information to conventional oximetric indices commonly used by physicians. MSE profiles of oximetric recordings showed a consistent behaviour, with significant differences between OSAS-negative and OSAS-positive children, particularly for lower time scales. In addition to single-scale entropy measures from scales  $\tau = 1$  to  $\tau = 6$ , where maximum visual differences were found, all the proposed slope- and area-based parameters derived from the MSE curve achieved statistically significant differences between groups. According to these MSE-measures, OSAS-positive patients showed significantly higher average irregularity than non-OSAS children due to desaturations linked with OSAS along all the time scales. Regarding the diagnostic performance, individual MSE-based parameters reached moderate accuracy (maximum Acc of 73.4%), similar to that achieved by conventional ODI3 (74.5% Acc). A multivariate analysis showed that putting all this data together led to a notably overall performance increase, which demonstrated that MSE is able to provide additional as well as complementary information. A LR model composed of all features under study reached 79.0% Acc (79.4% Se, 79.3% Sp) and 0.80 AUC. Furthermore, our novel LR model fed with an optimum feature subset derived from FSLR feature selection reached 83.5% Acc (84.5% Se, 83.0% Sp) and 0.86 AUC, which significantly outperformed all the approaches under study. Comparing the ROC curves from training shown in Figure 4 and the final performance of each LR model in terms of the AUC values shown in Table 5, we can observe that LR<sub>OX</sub> and LR<sub>OPT</sub> showed the smallest decrease in performance. On the other hand, the model composed of all the variables from the original feature space (LR<sub>MSE-OX</sub>) showed a significant performance decrease, which supports the convenience of our optimum feature subset derived from FSLR. Therefore, LR<sub>OPT</sub> reached higher diagnostic accuracy as well as higher generalization ability.

It is essential to highlight that the optimum feature subset was composed of variables from both MSE analysis (five features:  $Slp_{1-2}$ ,  $Slp_{1-6}$ ,  $SE_1$ ,  $SE_{max}$ ,  $\tau_{max}$ ) and conventional indices (four features: ODI3,  $Sat_{MIN}$ ,  $Sat_{AVG}$  and CT95), which points out the complementarity of the proposed MSE approach. Regarding the physiological interpretation of the optimum features, it is widely known that ODI3 quantifies the number of desaturations per hour of recording, whereas the remaining conventional indices account for the overall ( $Sat_{AVG}$  and CT95) and maximum ( $Sat_{MIN}$ ) severity of the desaturations. On the other hand, it is unknown how the proposed MSE-derived measures are related to particular changes in the dynamics of oximetry. As proposed by Costa et al. [33], we used MSE curves to compare the relative complexity of normalised time series, i.e., oximetric recordings belonging to

OSAS-negative and OSAS-positive children. Accordingly,  $Slp_{1-2}$  and  $Slp_{1-6}$  reflect that the degree of change in the complexity of overnight oximetry (computed as the slope of the MSE curve) due to apnoeic events is more relevant in smaller scales (scales 1-2 and 1-6). The single-scale entropy measure  $SE_1$  shows that original ( $\tau = 1$ ) oximetric recordings from OSAS-positive children have significantly higher irregularity than OSAS-negative children. Moreover, the influence of apnoeic events is still relevant in moderate time scales since  $SE_{max}$  reflects significantly higher irregularity in oximetric recordings from OSAS-positive patients for time scale  $\tau = 14$ . Finally, according to Table 2,  $\tau_{max}$  did not show statistically significant differences between groups. Nevertheless, it was automatically selected by FSLR, suggesting that the level up to which entropy increases due to the influence of apnoeic events provides complementary information to direct measures of entropy.

In order to gain insight into the performance of our binary classifier, we analysed polysomnographic and polygraphic features of misclassified children. Notice that a bootstrapping technique was carried out to validate our approach and thus all performance metrics were computed as the average across all the bootstrap replicates. Therefore, we analysed those patients misclassified in a significant number of repetitions of the algorithm. Accordingly, there were five false positive children. Two of them were borderline, showing an OAH1 from PSG equal to 2.5 and 2.6 events/h, respectively. It is important to highlight that children were diagnosed according to in-lab PSG, which is the gold standard, whereas our screening method is based on the oximetry signal recorded at-home in a different night. Hence, it is essential to consider common night-to-night variability inherent to OSAS when analysing misclassifications. In this regard, three out of five false positive patients showed an at-home OAH1 > 3 events/h, ranging 3.6 to 7.7 events/h. Regarding false negative patients, there were five OSAS-positive children incorrectly classified as no-OSAS using our screening oximetry-based tool. It is important to note that they were all moderate-to-severe OSAS patients (in-lab OAH1 > 5 events/h), showing a similar behaviour at home (unsupervised OAH1 ranging 4.0 to 11.1 events/h). Nevertheless, four out of five false negative children showed an at-home ODI3 significantly lower, ranging 0.5 to 2.3 events/h. This suggests that apnoeic events did not lead to a matching desaturation in the oximetric profile, which is probably the main limitation of oximetry as a single screening tool for the disease.

Previous studies used MSE in the context of automated characterisation of OSAS in adults. In a recent study by Roebuck and Clifford [41], MSE was applied to characterise irregularity of speech patterns from subjects suspected of suffering from sleep apnoea. MSE coefficients of speech signals for small ( $\tau = 1, 2, 4, 8$ ) and large ( $\tau = 16, 32, 65, 130, 180$ ) scales were used to detect moderate-to-severe OSAS (AHI  $\geq 15$  events/h) using a random forest classification paradigm. An overall accuracy of 79.9% (66.0% Se, 88.8% Sp) was obtained, whereas the performance increased up to 80.5% Acc (69.2% Se, 87.9% Sp) when demographic variables were added to the model. Pan et al. [40] analysed heart rate variability (HRV) time series of snoring patients with and without OSAS by means of MSE in order to assess changes in autonomic and vascular regulatory function. A significant irregularity decrease in HRV dynamics both for small ( $\tau < 6$ ) and large ( $\tau > 6$ ) time scales were found for moderate-to-severe OSAS patients (AHI  $\geq 15$  events/h), whereas non-OSAS subjects and patients with continuous positive airway pressure therapy showed a similar increase in MSE features in the larger scales. Similarly, Gutiérrez-Tobal et al. [42] applied MSE to HRV recordings in order to model adult OSAS in independent populations separated by gender. Using together MSE coefficients and spectral entropy measures automatically selected by means of FSLR, a LR model achieved 85.2% Acc (80.8% Se, 89.3% Sp) in the classification of women with OSAS (AHI  $\geq 10$  events/h). The performance decreased to 77.6% Acc (87.1% Se, 56.1% Sp) when modelling OSAS in men.

To our knowledge, this is the first study assessing MSE in the context of childhood OSAS. Moreover, in the present research, we focused on the diagnostic ability of unattended oximetry at home as a single screening tool for the disease, which is a major novelty in the framework of paediatric sleep apnoea. Previously, few studies assessed the usefulness of automated analysis of overnight portable oximetry [16–20,49]. Kirk et al. [20] analysed a dataset composed of 57 children suspected of suffering from OSAS. The oxygen desaturation index > 4% (ODI4) from unattended portable oximetry was used

to characterise OSAS ( $AHI \geq 5$  events/h), reaching 66.7% sensitivity and 60.0% specificity when a cut-off of  $ODI4 \geq 5$  events/h was used. In the study by Garde et al. [16], time and spectral features from overnight pulse oximetry were used to assist in paediatric OSAS detection ( $AHI \geq 5$  events/h). The Authors analysed 146  $SpO_2$  recordings acquired by means of a portable device, although all sleep studies were carried out in a supervised hospital setting. Stepwise linear discriminant analysis (LDA) reached 78.5% accuracy (80.0% Se, 83.9% Sp) using only features from  $SpO_2$ , whereas the performance increased up to 84.9% accuracy (88.4% Se, 83.6% Sp) when features from  $SpO_2$  and pulse rate were used jointly. In the study by Sahadan et al. [49], pulse rate time series from unattended pulse oximetry was analysed to assist in the management of childhood OSAS ( $AHI \geq 1$  event/h). The quantification of pulse rate increases of 15 bpm (PRI-15) reached the highest performance, achieving 18.0% sensitivity and 97.0% specificity when a cut-off of  $PRI-15 > 35/h$  was used. In a previous study by our group [18],  $ODI3$  from nocturnal unsupervised  $SpO_2$  was combined with spectral measures from at-home airflow recordings to characterise children with suspected OSAS ( $OAHl \geq 3$  events/h). A LR model from stepwise feature selection reached 86.3% accuracy (85.9% Se, 87.4% Sp). Cohen and De Chazal [17] analysed a large dataset composed of 288 children showing suspicion of suffering from OSAS. ECG and  $SpO_2$  from unattended PSG at home were automatically processed in order to detect every individual apnoeic event. An accuracy of 74.7% (39.6% Se, 76.4% Sp) was reached under an epoch-based classification approach using a LDA model only composed of features from time-frequency analysis of ECG. Conversely, the accuracy decreases up to 66.7% (58.1% Se, 67.0% Sp) when statistics from  $SpO_2$  were added to the model. In a recent study by our group [19], single-scale non-linear measures of entropy, complexity and variability were combined with conventional statistics, spectral features and oximetric indices to parameterise unattended  $SpO_2$  recordings. Optimum LR models were composed from stepwise feature selection for different cut-offs for the disease, reaching 83.4% accuracy (82.9%, 84.4%) for a clinical threshold of  $OAHl \geq 3$  events/h. In the present research, we reached similar diagnostic performance using MSE as unique complement of conventional oximetric indices, suggesting that different nonlinear methods other than SampEn, central tendency measure (CTM) or Lempel-Ziv complexity (LZC) are also able to provide relevant information in the context of paediatric OSAS detection from oximetry.

A trade-off between the reduction of complexity of the diagnostic methodology by means of simplified techniques and the diagnostic accuracy have to be taken into account. Previous studies reported contradictory data regarding the complementarity of information from different signals in the context of paediatric OSAS. Some studies [16,18] showed a slight-to-moderate performance increase when using jointly features from oximetry and other cardiorespiratory signals such as pulse rate or airflow, whereas other studies [17] reported a significant decrease in performance when oximetry and ECG recordings are combined. Similarly, a recent study by Álvarez et al. suggested that automated analysis of unattended oximetry at home might be as accurate as manual scoring of at-home respiratory polygraphy, particularly when using low  $OAHl$  cut-off points for a positive diagnosis of the disease [19]. Therefore, additional robust evidences are still needed to define the best combination of cardiorespiratory signals in order to design an accurate as well as simplified screening tool for paediatric OSAS.

Some limitations should be taken into account to be able to properly generalise our conclusions. Firstly, a larger population would allow for optimal design and assessment of the proposed LR models. Notwithstanding, a bootstrapping approach was conducted both for feature selection and classification in order to overcome this drawback. In the same way, a wider dataset would let us a better characterisation of overnight oximetry dynamics by means of MSE for childhood OSAS. Nevertheless, our results revealed a quite consistent trend of average MSE curves for OSAS-negative and OSAS-positive groups, as well as statistically significant differences between groups for almost all MSE-based parameters. Regarding feature extraction from overnight oximetry, our findings suggest that multiscale processing methods provide relevant information from oximetric recordings. In this regard, additional time-scale techniques, such as the wavelet transform, could provide useful as well

as complementary features to MSE and conventional clinical indices in the framework of childhood OSAS detection from oximetry. Finally, the proposed methodology focused on binary classification. Although this is a very useful approach in order to implement automated screening tools for the disease, it would be very interesting to develop a pattern recognition scheme aimed at classifying patients into the four common categories of severity, i.e., non-OSAS, mild, moderate and severe.

LR could be considered the reference classifier in the context of automated pattern recognition to assist in childhood OSAS. Linear discriminant analysis (LDA) [16,17,50,51] and LR [1,18,19,52] have been predominantly used for binary classification of children suspected of suffering from the disease. LDA assumes that all the input variables show normal distribution and equal variances, assumptions that are not always consistent in real-world pattern classification tasks. LR provides a more general approach that fits better to the characteristics of the problem under study. Nevertheless, additional automated pattern recognition techniques such as decision trees, artificial neural networks or support vector machines, which have demonstrated its usefulness in the context of adult OSAS [31,53–56], need to be assessed in the context of paediatric OSAS.

## 5. Conclusions

A comprehensive analysis of overnight oximetry dynamics along increasing time scales demonstrated an ability to provide additional information about the influence of desaturations in the characterisation of paediatric OSAS. SampEn values from the MSE profiles of OSAS-positive children were consistently higher than the entropy values obtained for non-OSAS patients for all scales. Particularly, MSE-derived parameters reached significant statistical differences between both groups for small time scales ( $\tau \leq 6$ ). An exhaustive feature selection methodology confirmed that MSE analysis provided relevant as well as complementary information to conventional oximetric indices. A LR model composed of optimum features properly selected from both MSE and conventional analyses outperformed each of these approaches taken individually. Therefore, MSE may be useful to improve the diagnostic ability of unattended oximetry as a simplified screening test for childhood OSAS.

**Acknowledgments:** This research has been partially supported by the project 153/2015 of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), the project VA037U16 from the Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and the European Regional Development Fund (FEDER), projects RTC-2015-3446-1 and TEC2014-53196-R from the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) and FEDER, and the project POCTEP 0378\_AD\_EEGWA\_2\_P of the European Commission. L. Kheirandish-Gozal is supported by NIH grant 1R01HL130984-01. D. Álvarez was in receipt of a Juan de la Cierva grant IJCI-2014-22664 from MINECO. F. Vaquerizo-Villar was in receipt of a “Promoción de Empleo Joven e Implantación de la Garantía Juvenil en I+D+i” grant from MINECO and the University of Valladolid.

**Author Contributions:** Andrea Crespo performed statistical analyses, interpreted the results, and wrote the manuscript. Daniel Álvarez and Félix del Campo designed the study, performed automated analysis of oximetry and interpreted the results. Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García and Roberto Hornero pre-processed the recordings and interpreted the results. María Luz Alonso-Álvarez and Joaquín Terán-Santos recruited and diagnosed all patients involved in the study. All authors have read and approved the final manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Chang, L.; Wu, J.; Cao, L. Combination of symptoms and oxygen desaturation index in predicting childhood obstructive sleep apnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **2013**, *77*, 365–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Marcus, C.L.; Brooks, L.J.; Ward, S.D. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* **2012**, *130*, 714–755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Capdevila, O.S.; Kheirandish-Gozal, L.; Dayyat, E.; Gozal, D. Pediatric obstructive sleep apnea: Complications, management, and long-term outcomes. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2008**, *5*, 274–282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kheirandish-Gozal, L. What is “abnormal” in pediatric sleep? *Respir. Care* **2010**, *55*, 1366–1376. [[PubMed](#)]



5. Tarasiuk, A.; Simon, T.; Tal, A.; Reuveni, H. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. *Pediatrics* **2004**, *113*, 351–356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Kadmon, G.; Shapiro, C.M.; Chung, S.A.; Gozal, D. Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **2013**, *77*, 1461–1464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Lesser, D.J.; Haddad, G.G.; Bush, R.A.; Pian, M.S. The utility of a portable recording device for screening of obstructive sleep apnea in obese adolescents. *J. Clin. Sleep Med.* **2012**, *8*, 271–277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Katz, E.S.; Ron, B.M.; D'ambrosio, C.M. Obstructive sleep apnea in infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2012**, *185*, 805–816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Alonso-Álvarez, M.L.; Terán-Santos, J.; Cordero-Guevara, J.A. Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *Arch. Bronconeumol.* **2008**, *44*, 318–323. [[CrossRef](#)]
10. Kaditis, A.G.; Alonso-Alvarez, M.L.; Boudewyns, A. Obstructive sleep disordered breathing in 2–18 year-old children: Diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* **2016**, *47*, 69–94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Alonso-Álvarez, M.L.; Terán-Santos, J.; Ordax-Carbajo, E. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* **2015**, *147*, 1020–1028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Brockmann, P.E.; Schaefer, C.; Poets, A.; Poets, C.F.; Urschitz, M.S. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* **2013**, *17*, 331–340. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Alonso-Álvarez, M.L.; Navazo-Egüia, A.I.; Cordero-Guevara, J.A.; Ordax-Carbajo, E.; de La Mata, G.; Barba-Cermeño, J.L.; Terán-Santos, J. Respiratory polygraphy for follow-up of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med.* **2012**, *13*, 611–615. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Brouillette, R.T.; Morielli, A.; Leimanis, A.; Waters, K.A.; Luciano, R.; Ducharme, F.M. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* **2000**, *105*, 405–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kaditis, A.; Kheirandish-Gozal, L.; Gozal, D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med. Rev.* **2016**, *27*, 96–105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Garde, A.; Dehkordi, P.; Karlen, W.; Wensley, D.; Ansermino, J.M.; Dumont, G.A. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e112959. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Cohen, G.; de Chazal, P. Automated detection of sleep apnea in infants: A multi-modal approach. *Comput. Biol. Med.* **2015**, *63*, 118–123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Gutiérrez-Tobal, G.C.; Alonso-Álvarez, M.L.; Álvarez, D.; del Campo, F.; Terán-Santos, J.; Hornero, R. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: Preliminary findings using automatic analysis of airflow and oximetry recordings obtained at patients' home. *Biomed. Signal Process Control* **2015**, *18*, 401–407. [[CrossRef](#)]
19. Álvarez, D.; Alonso-Álvarez, M.L.; Gutiérrez-Tobal, G.C.; Crespo, A.; Kheirandish-Gozal, L.; Hornero, R.; Gozal, D.; Terán-Santos, J.; Del Campo, F. Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings. *J. Clin. Sleep Med.* **2017**, *13*, 693–702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Kirk, V.G.; Bohn, S.G.; Flemons, W.W.; Remmers, J.E. Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children. *Chest* **2003**, *124*, 1702–1708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Tsai, C.; Kang, C.; Su, M. Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **2013**, *77*, 1286–1290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Pincus, S.M. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2001**, *954*, 245–267. [[CrossRef](#)]
23. Richman, J.S.; Moorman, J.R. Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, *278*, 2039–2049.
24. Cohen, M.E.; Hudson, D.L.; Deedwania, P.C. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals analysis. *IEEE Eng. Med. Biol.* **1996**, *15*, 97–102. [[CrossRef](#)]
25. Stam, C.J. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin. Neurophysiol.* **2005**, *116*, 2266–2301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Álvarez, D.; Hornero, R.; Abásolo, D.; del Campo, F.; Zamarrón, C. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. *Physiol. Meas.* **2006**, *27*, 399–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Hornero, R.; Álvarez, D.; Abásolo, D.; del Campo, F.; Zamarrón, C. Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2007**, *54*, 107–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Del Campo, F.; Hornero, R.; Zamarrón, C.; Abasolo, D.E.; Álvarez, D. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif. Intell. Med.* **2006**, *37*, 111–118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Álvarez, D.; Hornero, R.; Marcos, J.V.; del Campo, F. Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2010**, *57*, 2816–2824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Álvarez, D.; Hornero, R.; Marcos, J.V.; del Campo, F. Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis. *Med. Eng. Phys.* **2012**, *34*, 1049–1057. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Álvarez, D.; Hornero, R.; Marcos, J.V.; Wessel, N.; Penzel, T.; Glos, M.; del Campo, F. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis. *Int. J. Neural. Syst.* **2013**, *23*, 1–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Marcos, J.V.; Hornero, R.; Nabney, I.T.; Álvarez, D.; Gutiérrez-Tobal, G.C.; del Campo, F. Regularity analysis of nocturnal oximetry recordings to assist in the diagnosis of sleep apnoea syndrome. *Med. Eng. Phys.* **2016**, *38*, 216–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Costa, M.D.; Goldberger, A.L.; Peng, C.K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys. Rev. E* **2005**, *71*, 021906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Vanderlei, F.M.; Vanderlei, L.C.M.; de Abreu, L.C.; Garner, D.M. Entropic analysis of HRV in obese children. *Int. Arch. Med.* **2015**, *8*, 1–9. [[CrossRef](#)]
35. Costa, M.D.; Peng, C.K.; Goldberger, A.L. Multiscale analysis of heart rate dynamics: Entropy and time irreversibility measures. *Cardiovasc. Eng.* **2008**, *8*, 88–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Costa, M.D.; Peng, C.K.; Goldberger, A.L.; Hausdorff, J.M. Multiscale entropy analysis of human gait dynamics. *Phys. A* **2003**, *330*, 53–60. [[CrossRef](#)]
37. Escudero, J.; Abásolo, D.; Hornero, R.; Espino, P.; López, M. Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy. *Physiol. Meas.* **2006**, *27*, 1091–1106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Takahashi, T.; Cho, R.Y.; Mizuno, T.; Kikuchi, M.; Murata, T.; Takahashi, K.; Wada, Y. Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: A multiscale entropy analysis. *Neuroimage* **2010**, *51*, 173–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Da Costa, C.S.; Placek, M.M.; Czosnyka, M.; Cabella, B.; Kasprovicz, M.; Austin, T. Complexity of brain signals is associated with outcome in preterm infants. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2017**, in press.
40. Pan, W.; Su, M.; Wu, H.; Su, T.; Lin, M.; Sun, C. Multiscale entropic assessment of autonomic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea and therapeutic impact of continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med.* **2016**, *20*, 12–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Roebuck, A.; Clifford, G.D. Comparison of standard and novel signal analysis approaches to obstructive sleep apnea classification. *Front. Bioeng. Biotech.* **2015**, *3*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Gutiérrez-Tobal, G.C.; Álvarez, D.; Gomez-Pilar, J.; del Campo, F.; Hornero, R. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women. *Entropy* **2015**, *17*, 123–141. [[CrossRef](#)]
43. Berry, R.B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D.J. 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.* **2012**, *8*, 597–619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Iber, C.; Ancoli-Israel, S.; Chesson, A.L.; Quan, S.F. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications*; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, USA, 2007.
45. Hosmer, D.W.; Lemeshow, S. *Applied Logistic Regression*; Wiley: London, UK, 2000.
46. Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 068102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Gutiérrez-Tobal, G.C.; Hornero, R.; Álvarez, D.; Marcos, J.V.; del Campo, F. Linear and nonlinear analysis of airflow recordings to help in sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol. Meas.* **2012**, *33*, 1261–1275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

48. Witten, I.H.; Frank, E.; Hall, M.A. *Data Mining Practical Machine Learning Tools and Techniques*; Morgan Kaufmann/Elsevier: Burlington, MA, USA, 2011.
49. Sahadan, D.Z.; Davey, M.J.; Horne, R.S.; Nixon, G.M. Improving detection of obstructive sleep apnoea by overnight oximetry in children using pulse rate parameters. *Sleep Breath* **2015**, *19*, 1409–1414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Gil, E.; Bailón, R.; Vergara, J.M.; Laguna, P. PTT variability for discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2010**, *57*, 1079–1088. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Lázaro, J.; Gil, E.; Vergara, J.M.; Laguna, P. 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.* **2014**, *18*, 240–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Wu, D.; Li, X.; Guo, X.; Qin, J.; Li, S. A simple diagnostic scale based on the analysis and screening of clinical parameters in paediatric obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome. *J. Laryngol. Otol.* **2017**, *131*, 363–367. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Sánchez-Morillo, D.; López-Gordo, M.A.; León, A. Novel multiclass classification for home-based diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. *Expert Syst. Appl.* **2014**, *41*, 1654–1662. [[CrossRef](#)]
54. Marcos, J.V.; Hornero, R.; Álvarez, D.; del Campo, F.; Zamarrón, C.; López, M. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Comput. Meth. Programs Biomed.* **2008**, *92*, 79–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Marcos, J.V.; Hornero, R.; Álvarez, D.; Nabney, I.T.; del Campo, F.; Zamarrón, C. The classification of oximetry signals using Bayesian neural networks to assist in the detection of obstructive sleep apnoea syndrome. *Physiol. Meas.* **2010**, *31*, 375–394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Karandikar, K.; Le, T.Q.; Sa-ngasoongsong, A.; Wongdhamma, W.; Bukkapatnam, S.T. Detection of sleep apnea events via tracking nonlinear dynamic cardio-respiratory coupling from electrocardiogram signals. In Proceedings of the 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, San Diego, CA, USA, 6–8 November 2013; pp. 1358–1361.



© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).





### 4.3. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea

Daniel Álvarez<sup>1,2</sup>, Andrea Crespo<sup>1,2</sup>, Fernando Vaquerizo-Villar<sup>2</sup>, Gonzalo C Gutiérrez-Tobal<sup>2</sup>, Ana Cerezo-Hernández<sup>1</sup>, Verónica Barroso-García<sup>2</sup>, J Mark Ansermino<sup>3</sup>, Guy A Dumont<sup>3</sup>, Roberto Hornero<sup>2</sup>, Félix del Campo<sup>1,2</sup>, Ainara Garde<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, c/ Dulzaina 2, 47012, Valladolid, España

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011, Valladolid, España

<sup>3</sup>The University of British Columbia and British Columbia Children's Hospital, 4480 Oak St., Vancouver, Canada

<sup>4</sup>Biomedical Signals and Systems, Faculty EEMCS, University of Twente, 7500 AE, Enschede, The Netherlands

#### Resumen

**Objetivo.** Este estudio tiene como objetivo evaluar la dinámica simbólica como técnica eficaz para caracterizar las fluctuaciones complejas de la oximetría portátil en el contexto de la detección automática del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) en la infancia.

**Enfoque metodológico.** Se adquirieron señales de oximetría nocturna de 142 niños con sospecha de SAHOS utilizando el *Phone Oximeter*: un dispositivo portátil que integra un pulsioxímetro con un *smartphone*. Se utilizó un índice de apnea-hipopnea (IAH)  $\geq 5$  eventos/h derivado de la polisomnografía hospitalaria realizada de forma simultánea para confirmar SAHOS infantil moderado-a-severo. Se utilizó la dinámica simbólica para parametrizar cambios no lineales en el registro de oximetría nocturna. También se incluyeron los índices convencionales, medidas antropométricas y estadísticos lineales en el dominio del tiempo. Se aplicó *forward stepwise logistic regression* para obtener un subconjunto óptimo de características. Se utilizó regresión logística (RL) para identificar niños con SAHOS moderado-a-severo.

**Principales resultados.** El histograma de palabras de 3 símbolos derivado de la dinámica simbólica mostró diferencias significativas ( $p < 0.01$ ) entre niños con IAH  $< 5$  eventos/h y pacientes con SAHOS moderado-a-severo (IAH  $\geq 5$  eventos/h). Las palabras que representaban valores crecientes de oximetría posteriores a los eventos apneicos (re-

saturaciones) mostraron información diagnóstica relevante. Respecto al rendimiento de los diferentes enfoques de caracterización de oximetría, el modelo RL compuesto únicamente por las características de la dinámica simbólica alcanzó el mayor rendimiento individual, con una precisión del 78.4% (65.2% sensibilidad, 86.8% especificidad) y AUC de 0.83. El rendimiento diagnóstico mejoró al combinar todos los enfoques de extracción de características. El modelo óptimo con las características seleccionadas logró una precisión del 83.3% (73.5% sensibilidad, 89.5% especificidad) y 0.89 de AUC, superando significativamente ( $p < 0.01$ ) a los otros modelos.

**Importancia.** La dinámica simbólica proporciona información complementaria al análisis clásico de la oximetría, permitiendo la detección eficaz de SAHOS infantil moderado-a-severo utilizando la oximetría portátil.

# Physiological Measurement

PAPER

## Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea

Daniel Álvarez<sup>1,2</sup>, Andrea Crespo<sup>1,2</sup>, Fernando Vaquerizo-Villar<sup>2</sup>, Gonzalo C Gutiérrez-Tobal<sup>2</sup>, Ana Cerezo-Hernández<sup>1</sup>, Verónica Barroso-García<sup>2</sup>, J Mark Ansermino<sup>3</sup>, Guy A Dumont<sup>3</sup>, Roberto Hornero<sup>2</sup>, Félix del Campo<sup>1,2</sup>, Ainara Garde<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Río Hortega, c/ Dulzaina 2, 47012, Valladolid, España

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011, Valladolid, España

<sup>3</sup>The University of British Columbia and British Columbia Children's Hospital, 4480 Oak St., Vancouver, Canada

<sup>4</sup>Biomedical Signals and Systems, Faculty EEMCS, University of Twente, 7500 AE, Enschede, The Netherlands

E-mail: [dalvgon@gmail.com](mailto:dalvgon@gmail.com)

**Keywords:** Paediatric obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome, nocturnal oximetry, portable, signal processing, symbolic dynamics, pattern recognition

---

### Abstract

*Objective.* This study is aimed at assessing symbolic dynamics as a reliable technique to characterise complex fluctuations of portable oximetry in the context of automated detection of childhood obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome (OSAHS). *Approach.* Nocturnal oximetry signals from 142 children with suspected OSAHS were acquired using the Phone Oximeter: a portable device that integrates a pulse oximeter with a smartphone. An apnoea-hypopnoea index (AHI)  $\geq 5$  events/h from simultaneous in-lab polysomnography was used to confirm moderate-to-severe childhood OSAHS. Symbolic dynamics was used to parameterise non-linear changes in the overnight oximetry profile. Conventional indices, anthropometric measures, and time-domain linear statistics were also considered. Forward stepwise logistic regression was used to obtain an optimum feature subset. Logistic regression (LR) was used to identify children with moderate-to-severe OSAHS. *Main results.* The histogram of 3-symbol words from symbolic dynamics showed significant differences ( $p < 0.01$ ) between children with AHI  $< 5$  events/h and moderate-to-severe patients (AHI  $\geq 5$  events/h). Words representing increasing oximetry values after apnoeic events (re-saturations) showed relevant diagnostic information. Regarding the performance of individual characterization approaches, the LR model composed of features from symbolic dynamics alone reached a maximum performance of 78.4% accuracy (65.2% sensitivity; 86.8% specificity) and 0.83 area under the ROC curve (AUC). The classification performance improved combining all features. The optimum model from feature selection achieved 83.3% accuracy (73.5% sensitivity; 89.5% specificity) and 0.89 AUC, significantly ( $p$ -value  $< 0.01$ ) outperforming the other models. *Significance.* Symbolic dynamics provides complementary information to conventional oximetry analysis enabling reliable detection of moderate-to-severe paediatric OSAHS from portable oximetry.

---

## 1. Introduction

Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAHS) is a prevalent condition in children (Marcus *et al* 2012). Untreated paediatric OSAHS is associated with significant negative consequences for children's health and quality of life, including impairment of neuropsychological and cognitive performance, metabolic dysfunction, behavioural abnormalities, and long-term cardiovascular effects (Marcus *et al* 2012).

Childhood OSAHS is characterised by recurrent episodes of prolonged partial and/or intermittent complete upper airway obstruction during sleep, leading to disruption of normal oxygenation and sleep patterns (Marcus *et al* 2012, Kaditis *et al* 2016a). In-laboratory nocturnal polysomnography (PSG) is considered the gold standard for an objective diagnosis of this disease (Marcus *et al* 2012, DeHaan *et al* 2015). PSG allows for quantitative evaluation of cardiorespiratory events so that children can be stratified in terms of OSAHS severity (Marcus *et al* 2012). However, several studies pointed out the drawbacks of in-lab PSG concerning lack of availability and intrusiveness (Kheirandish-Gozal 2010, Lesser *et al* 2012, Katz *et al* 2012). In order to overcome these limitations, abbreviated portable monitoring has been proposed to increase accessibility to diagnostic resources while decreasing intrusiveness, particularly pertinent for children (Marcus *et al* 2012, Kaditis *et al* 2016a).

Simplified portable monitors focus on a relevant subset of physiological sleep-related recordings while allowing the attachment of sensors by caretakers or patients themselves. In the most common procedure, the device is returned to the sleep laboratory next morning in order to be scored by a qualified sleep technician. Although this protocol has enabled abbreviated portable monitoring to be a first-line screening method for OSAHS (Penzel *et al* 2018), telemedicine-based technologies are able to enhance diagnostic methodologies and overall health management. In this regard, the use of smartphones has gained increasing popularity due to their acquisition, storage, processing, and transmission capabilities. In the framework of sleep apnoea, smartphone-based medical applications cover both diagnostic and therapeutic purposes, although treatment compliance monitoring in adult patients is the most popular (Penzel *et al* 2018). In addition, there are several popular apps for mobile devices aimed at tracking and assessing sleep quality. However, there are major concerns on their clinical effectiveness due to the lack of scientific evidence and regulatory approval (Behar *et al* 2013, Ko *et al* 2015). In the context of childhood OSAHS, the Phone Oximeter is a major exception, achieving a robust design and independent clinical validation. The Phone Oximeter integrates a low-cost oximetry probe in a smartphone, showing high diagnostic performance in the detection of moderate-to-severe paediatric OSAHS and has been extensively validated against the standard PSG (Garde *et al* 2014).

Oximetry is considered an appropriate screening tool for sleep-related breathing disorders due to its simplicity and readiness (Tsai *et al* 2013, Kaditis *et al* 2016b). Conventional indexes such as the oxygen desaturation index (ODI) and the presence of clusters of desaturations (Velasco *et al* 2013, Van Eyck *et al* 2015, Villa *et al* 2015, Chang *et al* 2013, Tsai *et al* 2013) have been found to provide significant information for OSAHS detection. Recently, the application of novel signal processing and automated pattern recognition techniques have increased the diagnostic ability of overnight oximetry (Garde *et al* 2014, Álvarez *et al* 2017, Hornero *et al* 2017). However, there are still some discrepancies on the efficacy of abbreviated methods as a single tool for childhood OSAHS detection, particularly oximetry alone. Recent reports have highlighted that nocturnal pulse oximetry is far from a perfect screening tool for mild cases and specific subgroups of children (Kirk *et al* 2017, Van Eyck and Verhulst 2018). Therefore, further research is demanded in order to provide additional evidence of the effectiveness of single-channel overnight oximetry for paediatric OSAHS diagnosis.

In this regard, recent studies have focused on obtaining relevant as well as complementary information to conventional signal processing approaches due to the presence of non-stationarities and nonlinearities inherent in biological systems. Crespo *et al* (2017) used the multiscale sample entropy to characterise non-linear patterns present in the overnight profile of oximetry linked with apnoeic events. Recently, Vaquerizo-Villar *et al* (2018) assessed the bispectrum as an alternative to conventional PSD in order to characterise deviations from linearity and stationarity of SpO<sub>2</sub> recordings. Previously, sample entropy, central tendency measure, and Lempel-Ziv complexity were predominantly used in the context of paediatric OSAHS detection from oximetry due to their proven performance in adult cases (Garde *et al* 2014, Álvarez *et al* 2017, Hornero *et al* 2017).

In the present study, symbolic dynamics is proposed to analyse changes in overnight oximetry recordings from children suspected of suffering from OSAHS. Symbolic dynamics provides an

alternative approach to investigate complex non-linear systems (Voss *et al* 1996). Data is transformed into a small set of symbols so that the study of the dynamics of the system is accomplished by describing symbol sequences (Kurths *et al* 1995). In the framework of biomedical signals and systems, it has been mainly used to analyse non-linear characteristics of heart rate modulation (Kurths *et al* 1995, Voss *et al* 1996, Yeragani *et al* 2000, Guzzetti *et al* 2005). Similarly, it has been also applied to characterise cardiovascular regulation and cardio-respiratory coupling during sleep (Suhriebier *et al* 2010, Penzel *et al* 2016). In the field of automated OSAHS detection, previous studies assessed its ability to increase the performance of single-lead ECG as a simplified screening test for adult OSAHS (Ravelo-García *et al* 2014, 2015). Recent preliminary studies also investigated the usefulness of symbolic analysis to characterise sleep disordered breathing in children. Immanuel *et al* (2014) analysed the EEG complexity throughout the respiratory cycle to detect electroencephalographic alterations. Similarly, Baumert *et al* (2015) applied joint symbolic dynamics to study temporal interactions between heart period and pulse transit time in children with and without sleep disordered breathing while sleeping. However, symbolic dynamics has not been previously used to thoroughly analyse the overnight oximetry tracing from paediatric OSAHS patients.

In this research, we hypothesised that symbolic dynamics is able to provide significant new information on the non-linear behaviour of overnight oximetric recordings from children with suspected OSAHS resulting in improved diagnostic performance. Accordingly, the aim of our research was to assess the usefulness of symbolic dynamics for detecting childhood OSAHS from portable nocturnal oximetry.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Population under study and biomedical recordings

A total of 142 children (85 boys and 57 girls) with median age of 9 years old and median body mass index (BMI) of 18.4 kg/m<sup>2</sup> composed the population under study. Table 1 summarises the socio-demographic and clinical data of the children involved in the study. All children were referred to the British Columbia Children’s Hospital of Vancouver (Canada) showing clinical suspicion of suffering from OSAHS due to the following symptoms reported by their parents or caretakers: snoring, daytime sleepiness, behavioural problems and/or clinically large tonsils. Children suffering from cardiac arrhythmia or abnormal haemoglobin were excluded from the study. The Research Ethics Board of the University of British Columbia and the Children’s and Women’s Health Centre approved the protocol (H11-01769). Written informed consent to participate in the study was obtained from children’s parents/guardians prior to the enrolment. In addition, all patients over 11 years of age were asked to provide a written assent.

**Table 1.** Demographic and clinical data of the children involved in the study. Data are presented as median [interquartile range] or n (%). The *p*-value shown in the last column was computed using the Chi2 test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous ones. A level of 0.01 was considered for statistical significance (N.S.: non-significant).

Characteristics	All children	AHI<5 group	AHI≥5 group	<i>p</i> -value
N° of children (%)	142	87 (61.3%)	55 (38.7%)	-
Age (years)	9 [7]	10 [6]	8 [8]	N.S.
N° of boys (%)	85 (59.9%)	47 (54.0%)	38 (69.1%)	N.S.
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	18.4 [7.99]	17.57 [6.12]	20.07 [11.69]	N.S.
AHI (events/h)	2.65 [8.30]	1.20 [1.58]	13.10 [17.85]	<i>p</i> <0.01

All the children underwent in-laboratory nocturnal PSG, which was used as gold standard for objective OSAHS diagnosis. In-lab PSG was carried out using a polysomnograph Embla Sandman S4500 (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA, USA). The following signals were recorded: electrocardiogram, electroencephalogram, peripheral blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) and heart rate by means of oximetry, chest and abdominal effort, nasal and oral airflow (thermistor and nasal cannula), and video recordings. All PSG studies included in our dataset showed more than 3 hours of total sleep time.

The same sleep technician visually scored cardiorespiratory and neurophysiological events according to the American Academy of Sleep Medicine criteria (Iber *et al* 2007). Obstructive apnoeas were defined as the complete cessation of oronasal airflow during at least two respiratory cycles. Similarly, a decrease  $\geq 50\%$  in the amplitude of the nasal pressure signal lasting two respiratory cycles or more, accompanied by a desaturation  $\geq 3\%$  or an arousal, was scored as a hypopnoea. The apnoea-hypopnoea index (AHI) was defined as the number of apnoeas and hypopnoeas per hour of sleep, which is commonly used by physicians to diagnose or discard the disease and categorise its severity. In this regard, a cut-off of 5 events per hour (events/h) is commonly used to recommend adenotonsillectomy due to moderate-to-severe OSAHS is less likely to resolve spontaneously (Marcus *et al* 2012, Kaditis *et al* 2016b). In addition, an AHI  $\geq 5$  events/h is linked with an increased risk for cardiovascular negative effects in children (Kaditis *et al* 2016b). Accordingly, a cut-off of 5 events/h was used to split the cohort into children with moderate-to-severe OSAHS (AHI $\geq 5$  group) and children without moderate-to-severe OSAHS (AHI $< 5$  group).

Simultaneously to standard in-lab PSG, an additional SpO<sub>2</sub> signal was acquired using the Phone Oximeter (Hudson *et al* 2012, Petersen *et al* 2013). The Phone Oximeter (prototype version 1.0) is a portable device that integrates a commercially available and Federal Drug Administration (FDA) approved microcontroller-based pulse oximetry sensor (Masimo SET<sup>®</sup> uSpO<sub>2</sub> Pulse Oximetry Cable, Masimo Corporation, Irvine, CA, USA) with a smartphone (iPhone 4S or later). The sensor is directly connected to the smartphone enabling portable acquisition, monitoring, and storage of SpO<sub>2</sub> recordings both in hospital and at home. The main purpose of the Phone Oximeter is to increase the portability of conventional oximeters by attaching the sensor with a mobile smartphone, leading to improved availability and accessibility to diagnostic resources. Previous works exhaustively validated technical features and usability of SpO<sub>2</sub> acquisition systems based on oximetry sensors attached to mobile phones via standard communication ports (Karlen *et al* 2011, Hudson *et al* 2012, Petersen *et al* 2013). Particularly, Garde *et al* (2014) found that the Phone Oximeter is able to accurately measure the overnight SpO<sub>2</sub> profile of children with significant sleep disturbed breathing.

The finger probe of the Phone Oximeter was applied to the finger adjacent to the one used during simultaneous complete PSG. Using this portable device, the SpO<sub>2</sub> signal was recorded at a sampling rate of 1 Hz and 0.1% resolution. Recordings were downloaded and an automated pre-processing stage was carried out before pattern recognition. Samples showing oxygen saturation values below 50% as well as changes with slope  $> 4\%/s$  were considered to be artefacts and removed. In addition, SpO<sub>2</sub> recordings with total recording time  $< 3$  hours after pre-processing were discarded.

## 2.2. Automated pattern recognition

Portable SpO<sub>2</sub> recordings from the Phone Oximeter were processed off-line. The aim of the automated pattern recognition procedure was to perform binary classification of children into two categories: “AHI $< 5$  group” *versus* “AHI $\geq 5$  group”. In order to achieve this goal, feature extraction, selection, and classification stages were implemented.

### 2.2.1. Feature extraction

Every child in our dataset was represented using 24 variables from four *a priori* complementary feature subsets: 6 conventional oximetry indices; 2 anthropometric variables; 4 common statistical moments; and 12 novel non-linear measures from symbolic dynamics.

Age and BMI were considered potentially discriminant features and they were both included in our initial feature set (Marcus *et al* 2012). Similarly, conventional oximetry indices commonly used in clinical practice were used to characterise portable oximetry recordings from the Phone Oximeter. Particularly, the number of desaturations greater than or equal to 2% (*ODI2*), 3% (*ODI3*), and 4% (*ODI4*) from baseline per hour of recording were computed (Chang *et al* 2013, Tsai *et al* 2013). The ratio of the cumulative time spent below a saturation of 95% to the total recording time (*CT95*) as well as the average (*Sat<sub>AVG</sub>*) and minimum (*Sat<sub>MIN</sub>*) saturation were also quantified (Álvarez *et al* 2017, Crespo *et al* 2017).

First-to-fourth order statistical moments of the SpO<sub>2</sub> amplitude distribution have also demonstrated to provide discriminant information between OSAHS patients and children without the disease (Álvarez *et al* 2017, Crespo *et al* 2017, 2018). Accordingly, mean (*M1t*), variance (*M2t*), skewness (*M3t*) and kurtosis (*M4t*) were computed to characterise changes in central tendency, dispersion, asymmetry, and peakedness of the data histogram related to desaturations, respectively.

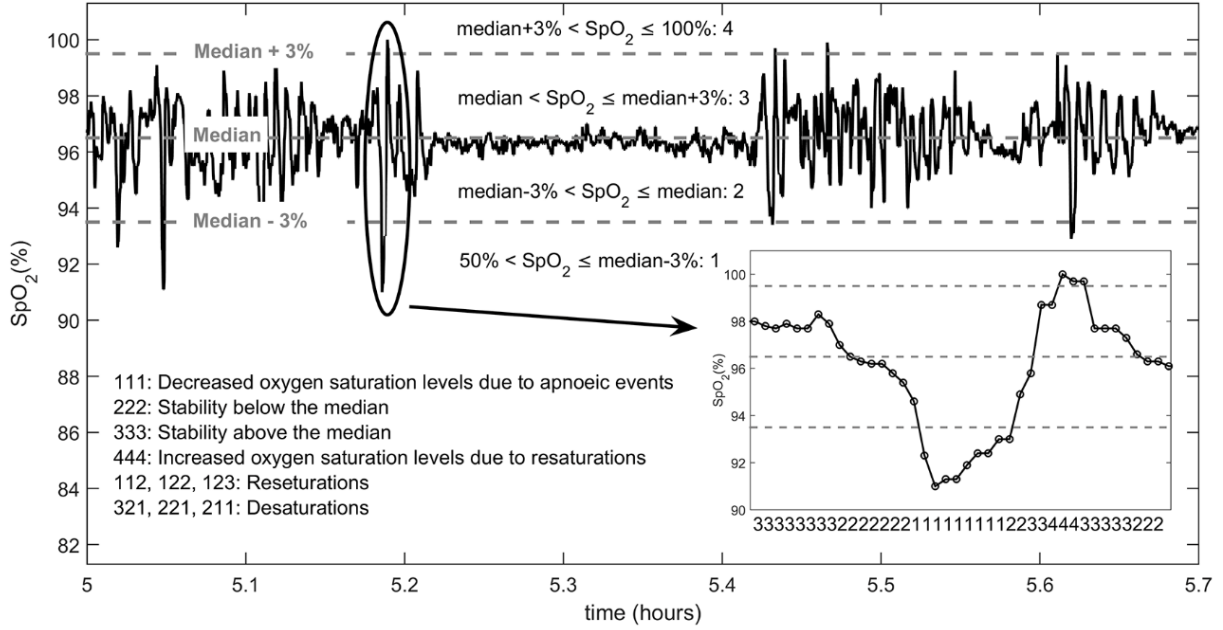
A symbolic dynamics-based non-linear approach was applied to obtain additional as well as complementary information to that provided by traditional linear methods in the time domain. Symbolic dynamics is based on a coarse-graining procedure, which involves partitioning the range of original observations (SpO<sub>2</sub> amplitudes) into a finite number of non-overlapping regions (Daw *et al* 2003). Accordingly, each sample from the original time series is mapped into the corresponding symbol so that the time series is transformed into a symbol sequence (Kurths *et al* 1995, Voss *et al* 1996). In order to capture the dynamics of the system successfully, a suitable number of symbols (alphabet size) and the partition of the range of amplitudes of the time series have to be set. In the present study, we defined an alphabet composed of  $p=4$  symbols {1, 2, 3, 4}, which has been found to be the most appropriate for quantifying cardiovascular dynamics (Kurths *et al* 1995, Voss *et al* 1996) and, particularly, in the framework of adult OSAHS detection from HRV recordings (Ravelo-García *et al* 2014, 2015).

The partition generating the coding scheme is usually defined in terms of two parameters (Kurths *et al* 1995, Voss *et al* 1996):

- $m$ , which is an overall measure of central tendency of the time series (usually the mean).
- $a$ , which is a tolerance or measure of dispersion.

Nevertheless, values assigned to parameters  $m$  and  $a$  are context dependent. Figure 1 illustrates the symbolization process proposed in the present study for mapping the original SpO<sub>2</sub> signal into the predefined four symbols. Firstly, a region of signal stability was defined using the median of the recording: threshold  $T_m = \text{median}(\text{SpO}_2)$ . Then, additional thresholds were set both below (threshold  $T_{m-3} = T_m - 3\%$ ) and above (threshold  $T_{m+3} = T_m + 3\%$ ) the median in order to capture significant changes in SpO<sub>2</sub> dynamics related to apnoeic events, i.e. desaturations and re-saturations, respectively. As the number of oxygen desaturations  $\geq 3\%$ , (i.e., *ODI3*), have been demonstrated to capture discriminant information between children with and without moderate-to-severe OSAHS (Chang *et al* 2013), we used this “step” below and above the median in order to codify relevant changes in SpO<sub>2</sub> recordings. Accordingly, the coding scheme is defined as

$$s[n] = \begin{cases} \text{Symbol '4'} & \text{if } T_{m+3} < SpO_2[n] \leq 100\% \\ \text{Symbol '3'} & \text{if } T_m < SpO_2[n] \leq T_{m+3} \\ \text{Symbol '2'} & \text{if } T_{m-3} < SpO_2[n] \leq T_m \\ \text{Symbol '1'} & \text{if } 50\% < SpO_2[n] \leq T_{m-3} \end{cases} \quad (1)$$



**Figure 1.** Symbolization process within the framework of symbolic dynamics for a segment of an overnight  $\text{SpO}_2$  recording from a common moderate-to-severe ( $\text{AHI} \geq 5$  events/h) OSAHS patient. The continuous black line represents the overnight  $\text{SpO}_2$  recording whereas the dashed grey lines represent the thresholds used to quantise the range of input values in order to obtain symbols.

Once the original time series is transformed into a symbol sequence, symbols are typically grouped to compose words of a fixed length in order to compute the frequencies of occurring words. In this regard, both the number of symbols per word ( $k$ ) and the length of the sequence ( $N$ ) must be taken into account to reach a compromise between capturing short-term dynamics and the reliability in estimating the word frequency (Kurths *et al* 1995). Previous studies have reported that words composed of  $k=3$  symbols are appropriate to analyse symbolic dynamics of cardiorespiratory signals (Suhrbier *et al* 2010, Kabir *et al* 2011, Ravelo-García *et al* 2014, 2015). Using 3-symbol words and an alphabet of 4 symbols, we obtained a vocabulary  $W^k$  composed of  $M=64$  ( $p^k = 4^3$ ) unique words, which lead to each single bin in the histogram of words. In the present study, each  $\text{SpO}_2$  recording was divided into non-overlapping segments of equal length ( $N$ ) prior to symbolic dynamic analyses in order to update the thresholds systematically, i.e., the median, throughout the symbolization process. According to Voss *et al* (1996), 20 should be the average minimal number of words per bin (ratio  $N:M$ ) to accurately estimate the word distribution of a sequence. In order to fit this requirement, we divided each overnight oximetric recording into 25-min length segments, i.e.,  $N = 1500$  samples ( $f_s = 1$  Hz) and hence about 23 words per bin ( $\approx 1500/64$ ) on average.

In order to parameterise the dynamics of the symbol sequence, the following features were computed:

- The percentage or probability of words ( $PW_{\{sss\}}$ ) representative of different states and changes in the signal (Voss *et al* 1996). In this study, we defined the relative frequency of appearance of the word {111} as a measure of decreased oxygen saturation due to desaturations, whereas the word {444} is representative of increased  $\text{SpO}_2$  due to re-saturations. Similarly, the probability of the words {222} and {333} estimates the stability of the  $\text{SpO}_2$  signal below and above the median value, respectively. Finally, the relative frequency of the appearance of words {112}, {122} and {123} quantifies the presence of re-saturations, while the probability of words {321}, {221} and {211} estimates the presence of desaturations. As mentioned, the probability of each word is computed as the relative frequency of appearance:



$$PW_{\{sss\}} = \frac{\sum_{i=1}^{N-k+1} I_{\{sss\}}}{N-k+1}, \quad (2)$$

where  $N$  is the sequence length (1500 symbols),  $k$  is the word length, and

$$I_{\{sss\}} = \begin{cases} 1 & \text{if word } \{s[i] s[i+1] s[i+2]\} = \{sss\} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}. \quad (3)$$

It is expected that the probability of words characteristic of acute changes in the SpO<sub>2</sub> signal linked with desaturations and subsequent re-saturations, as well as those words representing decreased and increased saturation levels, would be higher in children with moderate-to-severe OSAHS (AHI $\geq$ 5 group) due to frequent apnoeic events. On the other hand, the probability of words representative of stability around the median is expected to be higher in the AHI $<$ 5 group.

- Forbidden words ( $FW$ ), which is the number of words in the vocabulary appearing with a probability of less than 0.001 in the symbol sequence (Kurths *et al* 1995, Voss *et al* 1996). The number of forbidden words is a measure of a stability: the higher the number of forbidden words the higher the stability, i.e., the lower the complexity. In the context of OSAHS, children without the disease or with mild OSAHS are characterised by an overnight oximetry profile showing an almost stable behaviour with small changes around the baseline saturation (lower complexity), i.e., there is a small region of predominant amplitude values. On the other hand, children showing moderate and severe OSAHS are characterised by lower periods of stability and more changes (higher complexity), i.e., the overnight oximetry profile shows a wider range of saturation values (new significant words) due to desaturations and re-saturations. Therefore,  $FW$  is expected to be higher in children without moderate-to-severe OSAHS.
- Symbolic entropy ( $SymbEn$ ), which is computed as the normalised corrected Shannon's entropy of the symbol sequence (Aziz and Arif 2006). The Shannon's entropy of  $k$ -th order is computed as follows:

$$H^k = - \sum_{\substack{i=1 \\ w_i^k \in W^k, \\ p(w) > 0}}^M p(w_i^k) \log_2(p(w_i^k)), \quad (4)$$

where  $p(w_i^k)$  is the probability density function of the words belonging to the vocabulary  $W^k$  composed of  $k$ -symbol length words and  $M$  is the total number of single words in the vocabulary. Then, the  $SymbEn$  is computed according to the following equation (Aziz and Arif 2006):

$$SymbEn = \frac{H^k + \frac{C_R - 1}{2MLn2}}{-\log_2\left(\frac{1}{M}\right) + \frac{M-1}{2MLn2}}, \quad (5)$$

where  $C_R$  is the number of words occurring from the possible  $M$  words composing the whole vocabulary. Regarding equation (5), the term added to  $H^k$  is a correction to avoid random as well as systematic error or bias in the estimation of the Shannon's entropy. In addition, the normalization makes  $SymbEn$  vary from 0 to 1 regardless the word length and symbolization scheme. Higher values of  $SymbEn$  account for higher complexity in the word distribution, i.e., there are more words with significant probability of appearance instead of a dominant word. Accordingly, lower  $SymbEn$  values are expected for SpO<sub>2</sub> recordings from children without moderate-to-severe OSAHS due to a higher dominance of words representative of a stable behaviour, while higher  $SymbEn$  is expected in children with AHI  $\geq$ 5 events/h due to the appearance of more words indicative of desaturations and re-saturations.

The proposed features from symbolic dynamics were computed for each 25-min segment. For each single feature, all segment-based values were averaged to obtain a single measure per SpO<sub>2</sub> recording.

### 2.2.2. Feature selection and classification

The widely used binary logistic regression (LR) model was applied both for feature selection and for pattern recognition. This conventional statistical classifier has demonstrated good performance in the context of paediatric OSAHS (Gutiérrez-Tobal *et al* 2015a, Álvarez *et al* 2017, Crespo *et al* 2017, 2018). Therefore, we considered LR as an appropriate reference modelling approach to assess the usefulness of symbolic dynamics to characterise overnight SpO<sub>2</sub> recordings.

Regarding variable selection, bidirectional forward stepwise logistic regression (FSLR) is a well-known procedure for LR-based model optimization (Álvarez *et al* 2010, 2013, Gutiérrez-Tobal *et al* 2012, 2015b). As proposed by Hosmer and Lemeshow (2000), FSLR explores the original feature space looking for a reduced as well as representative feature subset. In order to achieve this goal, FSLR iteratively assesses statistical differences between the current model and a candidate one in terms of the likelihood ratio test. Both models differ in just one degree of freedom, i.e., one candidate feature (added or removed in the current iteration). This procedure yields several nested feature subsets, where the most relevant variables are progressively added to the current feature subset (forward selection) while the redundant ones are removed (backward elimination). In addition, a bootstrapping procedure was applied during the feature selection stage in order to obtain a reduced feature subset independent of a particular dataset. According to the bootstrap approach (Witten *et al* 2011), 1000 bootstrap replicates were derived from the whole dataset by means of resampling with replacement. Then, the FSLR algorithm was applied to each replicate so that 1000 potentially different optimum subsets were obtained. Finally, only variables automatically selected at least 50% of the runs composed our optimum feature space (Hornero *et al* 2017, Vaquerizo-Villar *et al* 2018). In order to avoid overfitting, the optimization of the input feature subset was carried out using only the training bootstrap replicates. The subsequent assessment of the proposed optimum model took into account the remaining instances not involved in the tuning of the algorithm, according to bootstrap 0.632 (Witten *et al* 2011).

Binary LR was used to classify oximetry-derived patterns into the mutually exclusive categories under study: children with AHI <5 *versus* children with AHI ≥5. Every input pattern representing the nocturnal SpO<sub>2</sub> recording of each child consisted of the optimum independent variables from the previous feature selection stage. LR models the probability density of the dependent variable as a Bernoulli distribution, applying the well-known logit function and finally assigning each pattern to the class with the maximum *posterior* probability (Bishop 2006). In the present study, several models were investigated. Firstly, every feature subset (conventional oximetry indices, anthropometric measures, statistical moments, and symbolic dynamics features) was individually assessed. Then, starting from a baseline model composed of conventional oximetry indices, the remaining feature subsets were added in increasing order of individual diagnostic performance. Finally, the “optimum” LR model was built using the features automatically selected by means of FSLR.

### 2.3. Statistical analysis

Matlab R2015a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) was used to implement signal processing and pattern recognition algorithms, as well as to perform classification performance analyses. IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for descriptive and statistical analyses. Statistical differences between AHI<5 and AHI≥5 patient groups were assessed by means of the non-parametric Mann-Whitney *U* test. A *p*-value <0.01 was considered statistically significant.

Regarding classification performance assessment, standard metrics derived from binary confusion matrices and receiver operating characteristics (ROC) curves were computed: sensitivity (Se), specificity (Sp), positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios, accuracy (Acc), and area under the ROC curve (AUC). The 95% confidence interval (95% CI) was provided per each performance metric. In order to obtain a proper estimation of each metric, the common bootstrap 0.632 was applied (Witten *et al* 2011, Gutiérrez-Tobal *et al* 2015a, Álvarez *et al* 2017). Briefly,

given an original dataset of size  $N$ ,  $M$  new datasets of equal size ( $N$ ) are composed using resampling with replacement with uniform probability distribution, the so-called bootstrap replicates. Accordingly, each bootstrap replicate  $m_i$  ( $1 \leq i \leq M$ ) will most likely contain repeated instances, whereas a number of cases from the original dataset are not selected. At each iteration  $i$  ( $1 \leq i \leq M$ ), the current replicate  $m_i$  is considered the training set in order to fit coefficients of a LR model, whereas cases from the original dataset not included in  $m_i$  are used for independent assessment. According to bootstrap 0.632, each performance metric is obtained as a weighted contribution of both the training and the test components, in order to avoid a downward estimation:

$$\text{metric}^{(m_i)} = \left(0.632 \times \text{metric}_{\text{TEST}}^{(m_i)}\right) + \left(0.368 \times \text{metric}_{\text{TRAIN}}^{(m_i)}\right). \quad (6)$$

Finally, each metric is obtained as the average of the  $M$  bootstrap estimates:

$$\text{metric} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \text{metric}^{(m_i)}. \quad (7)$$

The user-dependent parameter  $M$  was set to 1000, which is considered appropriate to estimate the 95% CI accurately (Witten et al 2011). The default output cut-off of 0.5 commonly used in LR-based modelling was applied to compute performance metrics in both the training and test stages.

## 4. Results

Portable SpO<sub>2</sub> recordings from the Phone Oximeter were automatically analysed by means of the proposed techniques. Tables 2 – 4 show the median values of the features composing the initial feature set for the children groups under study.

**Table 2.** Descriptive analysis of conventional oximetry indexes from overnight SpO<sub>2</sub> recordings acquired using the Phone Oximeter. Data are presented as median [interquartile range]. The  $p$ -value shown in the last column was computed using the non-parametric Mann-Whitney U test. A level of 0.01 was considered for statistical significance (N.S.: non-significant).

Characteristics	AHI<5 group	AHI≥5 group	$p$ -value
$Sat_{AVG}$	97.78 [1.19]	97.26 [1.49]	N.S.
$Sat_{MIN}$	89.70 [7.50]	85.90 [9.73]	$p < 0.01$
$CT95$	0.25 [1.14]	2.34 [8.63]	$p < 0.01$
$ODI2$	7.25 [6.72]	17.59 [17.60]	$p < 0.01$
$ODI3$	1.85 [2.09]	6.29 [9.30]	$p < 0.01$
$ODI4$	0.73 [1.00]	2.70 [5.52]	$p < 0.01$

**Table 3.** Descriptive analysis of common statistical moments in the time domain from overnight SpO<sub>2</sub> recordings acquired using the Phone Oximeter. Data are presented as median [interquartile range]. The  $p$ -value shown in the last column was computed using the non-parametric Mann-Whitney U test. A level of 0.01 was considered for statistical significance (N.S.: non-significant).

Characteristics	AHI<5 group	AHI≥5 group	$p$ -value
$M1t$	97.78 [1.19]	97.26 [1.49]	N.S.
$M2t$	0.29 [0.24]	0.61 [0.53]	$p < 0.01$
$M3t$	-0.71 [0.63]	-0.70 [0.60]	N.S.
$M4t$	4.06 [2.97]	2.84 [2.33]	$p < 0.01$

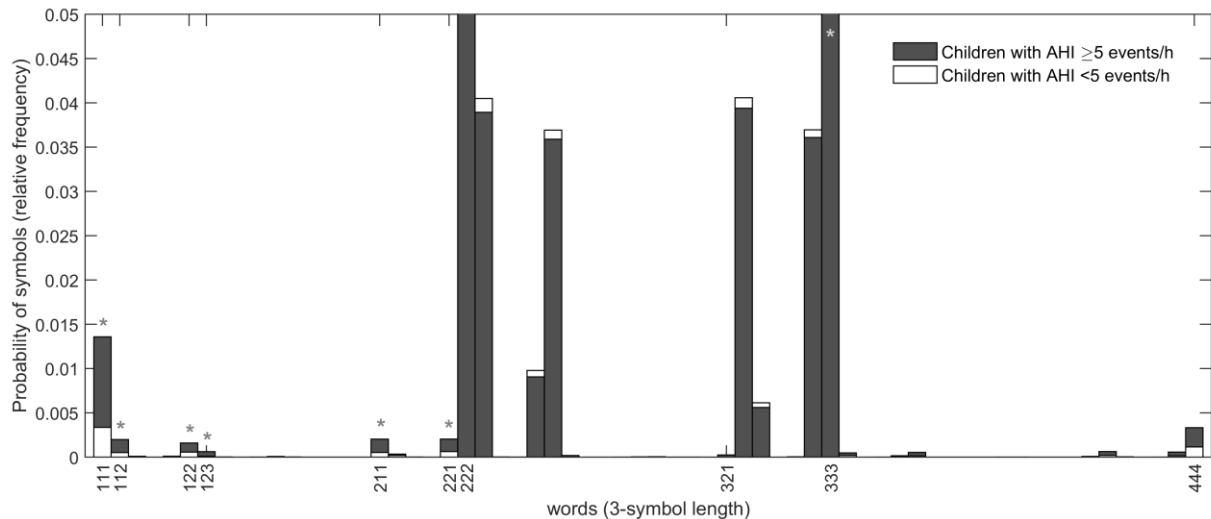
**Table 4.** Descriptive analysis of all the non-linear features derived from the histogram of words built in the framework of symbolic dynamics analysis of overnight SpO<sub>2</sub> recordings acquired using the Phone Oximeter. Data are presented as median [interquartile range]. The *p*-value shown in the last column was computed using the non-parametric Mann-Whitney U test. A level of 0.01 was considered for statistical significance (N.S.: non-significant).

Characteristics	AHI<5 group	AHI≥5 group	<i>p</i> -value
<i>FW</i>	56 [1]	51 [4]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{111}</sub> (x10 <sup>-3</sup> )	0.83 [2.60]	4.67 [10.89]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{222}</sub>	0.34 [0.040]	0.36 [0.047]	N.S.
<i>PW</i> <sub>{333}</sub>	0.47 [0.041]	0.46 [0.036]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{444}</sub> (x10 <sup>-3</sup> )	0 [0.0]	0 [0.53]	N.S.
<i>PW</i> <sub>{112}</sub> (x10 <sup>-3</sup> )	0.28 [0.38]	1.11 [1.75]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{122}</sub> (x10 <sup>-3</sup> )	0.35 [0.42]	1.24 [1.47]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{123}</sub> (x10 <sup>-4</sup> )	0.42 [1.23]	1.85 [3.57]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{321}</sub> (x10 <sup>-5</sup> )	3.51 [7.42]	6.36 [14.84]	N.S.
<i>PW</i> <sub>{221}</sub> (x10 <sup>-3</sup> )	0.37 [0.44]	1.34 [1.70]	<i>p</i> <0.01
<i>PW</i> <sub>{211}</sub> (x10 <sup>-3</sup> )	0.28 [0.36]	1.11 [1.75]	<i>p</i> <0.01
<i>SymbEn</i>	0.30 [0.019]	0.31 [0.043]	<i>p</i> <0.01

Regarding conventional oximetric indexes (table 2), no significant statistical differences between groups were found for the average saturation, which highlight the challenge of detecting OSAHS from oximetry in paediatric patients. Similarly (table 3), *M1t* (mean, i.e. central tendency) and *M3t* (skewness, i.e., asymmetry) did not reach statistical significance. On the other hand, common ODIs and *M2t* (variance, i.e., dispersion) reached the highest differences (*p* <0.01) between moderate-to-severe OSAHS patients and children with AHI <5 events/h.

Figure 2 shows the normalised histogram of words composing the vocabulary from symbolic dynamics analysis. A total of 9 out of 12 features derived from the symbolic dynamics approach reached significant statistical differences (*p* <0.01) between groups (table 4). The number of forbidden words was significantly higher in children with an AHI <5 events/h. In the same way, the normalised corrected *SymbEn* was significantly higher in moderate-to-severe OSAHS patients. The probability of appearance of single words, *PW* of word {111}, which represents a decreased saturation level, and words {211, 221}, indicative of smooth oxygen desaturations, was significantly higher in OSAHS patients due to the presence of apnoeic events. On the contrary, *PW*<sub>{321}</sub>, which accounts for the deepest desaturations, did not reach statistical significant differences between groups. Similarly, *PW* of words {112, 122, 123} indicative of oxygen re-saturations aimed at restoring the normal saturation level after apnoeic events was significantly higher in children with OSAHS. *PW*<sub>{444}</sub>, which accounts for increased saturation levels due to these re-saturations, was slightly higher in the moderate-to-severe OSAHS group though no statistically significant for the level of 0.01 (*p*=0.039). Regarding stability around the median, *PW*<sub>{222}</sub> (stability below the median) was not significantly different between groups, whereas *PW*<sub>{333}</sub> (stability above the median) was significantly higher in patients with an AHI <5 events/h.

Table 5 summarises the results from the feature selection stage. A total of 9 out to 24 (37.5%) features were automatically selected. *Sat<sub>MIN</sub>*, *ODI3*, *BMI*, *M2t*, *M3t*, *M4t*, *PW*<sub>{333}</sub>, *PW*<sub>{444}</sub> and *PW*<sub>{112}</sub> composed the optimum feature subset. All the approaches proposed to characterise the population under study were represented: conventional oximetric indices (*Sat<sub>MIN</sub>*, *ODI3*); anthropometric measures (*BMI*); statistical moments (*M2t*, *M3t*, *M4t*); and parameters from symbolic dynamics (*PW*<sub>{333}</sub>, *PW*<sub>{444}</sub>, *PW*<sub>{112}</sub>); which suggests their relevancy as well as complementarity in the characterization of children with and without moderate-to-severe OSAHS.



**Figure 2.** Normalised histograms (probability density function) of 3-symbol length words from symbolic dynamics analysis for children with AHI <5 events/h (white) and patients with moderate-to-severe OSAHS (dark grey). The words proposed to characterise changes in the oximetric pattern due to apnoeic events are labelled and those showing significant statistical differences between groups are highlighted (grey asterisk).

**Table 5.** Optimum feature subset from FSLR using a bootstrapping approach (1000 repetitions). Features automatically selected 50% of runs composed the proposed final feature subset.

Feature subset	Feature	N° of times selected
Conventional oximetry indices (Oxi)	$Sat_{MIN}$	802
	$ODI3$	575
Anthropometric (Anthr)	$BMI$	734
First-to-fourth statistical moments (Stats)	$M2t$	584
	$M3t$	809
	$M4t$	926
Symbolic dynamics (Symb)	$PW_{\{333\}}$	581
	$PW_{\{444\}}$	875
	$PW_{\{112\}}$	562

Tables 6 and 7 summarise the performance assessment of different LR models composed of the proposed features. Individually, anthropometric (Anth) and statistical (Stats) feature subsets reached the lowest diagnostic performance, achieving 65.1% Acc (0.65 AUC) and 69.7% Acc (0.75 AUC), respectively (table 6). Conventional oximetric indices (Oxi) achieved moderate accuracy (73.2% Acc and 0.76 AUC) with a highly unbalanced sensitivity-specificity pair (49.5% Se vs. 88.2% Sp), whereas the feature subset from symbolic dynamics (Symb) reached the highest performance individually, with 78.4% Acc (65.2% Se and 86.8% Sp) and 0.83 AUC. Regarding the combination of the proposed feature subsets (table 7), the LR model composed of the 5 common indices from oximetry ( $LR_{Oxi}$ ) was the baseline (reference) model for comparison purposes. When age and BMI were added as input features to the baseline model ( $LR_{Oxi+Anthr}$ ), a non-significant ( $p$ -value >0.01) performance improvement was obtained: 74.0% Acc and 0.77 AUC was reached. On the contrary, a statistically significant ( $p$ -value <0.01) diagnostic performance improvement was obtained by adding features from automated signal processing approaches, particularly from symbolic dynamics. Using common statistical moments, the accuracy of the model  $LR_{Oxi+Anthr+Stats}$  increased to 77.9% Acc (0.83 AUC). In the same way, adding features from symbolic dynamics, the model  $LR_{Oxi+Anthr+Stats+Symb}$  reached higher accuracy (80.3% Acc and 0.85 AUC) and more balanced sensitivity-specificity pair (75.0% Se vs. 83.9% Sp). Finally, the highest performance was obtained using the optimum feature subset ( $LR_{OPT}$ ), leading to 83.3% Acc and 0.89 AUC.

**Table 6.** Diagnostic ability of each individual feature subset under study using binary LR modelling for moderate-to-severe paediatric OSAS detection and a bootstrap approach.

Feature subset	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
Oxi	49.5 (28.9, 71.8)	88.2 (76.3, 98.4)	73.4 (53.2, 95.9)	73.6 (62.6, 85.3)	5.20 (2.21, 12.61)	0.57 (0.34, 0.79)	73.2 (64.0, 81.7)	0.76 (0.63, 0.86)
Anthr	31.2 (4.7, 59.7)	86.8 (63.5, 99.6)	65.7 (37.3, 96.6)	66.8 (56.1, 78.4)	3.02 (1.05, 11.36)	0.79 (0.55, 1.01)	65.1 (55.0, 75.1)	0.65 (0.54, 0.77)
Stats	50.4 (22.6, 76.2)	82.0 (64.8, 95.9)	64.8 (45.3, 86.0)	72.6 (60.2, 85.5)	3.29 (1.53, 7.79)	0.60 (0.31, 0.88)	69.7 (59.4, 79.6)	0.75 (0.64, 0.85)
Symb	65.2 (46.2, 84.5)	86.8 (73.9, 96.7)	76.2 (59.2, 92.8)	79.9 (69.1, 90.8)	6.88 (2.86, 17.39)	0.41 (0.19, 0.62)	78.4 (68.3, 87.1)	0.83 (0.73, 0.92)

**Table 7.** Diagnostic performance of different LR models from joint feature subsets from oximetry.

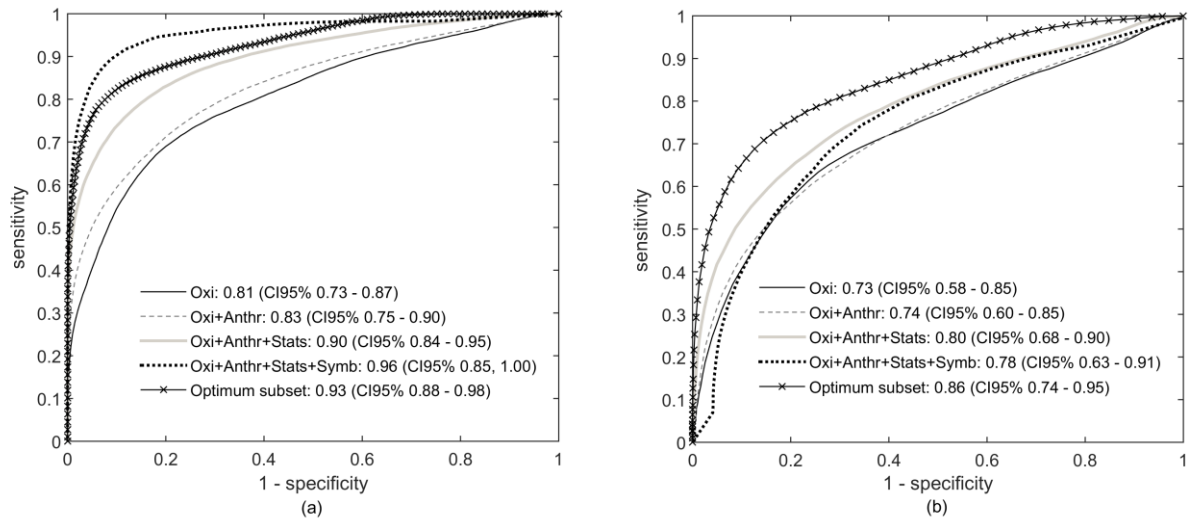
Feature subset	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
Baseline (Oxi)	49.5 (28.9, 71.8)	88.2 (76.3, 98.4)	73.4 (53.2, 95.9)	73.6 (62.6, 85.3)	5.20 (2.21, 12.61)	0.57 (0.34, 0.79)	73.2 (64.0, 81.7)	0.76 (0.63, 0.86)
Oxi + Anthr	53.9 (33.8, 73.2)	86.9 (74.0, 96.9)	72.9 (52.6, 91.5)	75.0 (64.3, 85.8)	5.34 (2.14, 14.76)	0.53 (0.31, 0.77)	74.0 (64.0, 83.2)	0.77 (0.66, 0.87)
Oxi + Anthr + Stats	64.6 (45.1, 83.6)	86.5 (72.4, 96.8)	75.7 (57.4, 92.8)	79.5 (68.6, 90.7)	6.81 (2.67, 18.31)	0.41 (0.20, 0.62)	77.9 (67.9, 86.5)	0.83 (0.74, 0.92)
Oxi + Anthr + Stats + Symb	75.0 (56.4, 91.9)	83.9 (68.8, 95.9)	75.5 (58.0, 92.6)	84.0 (72.7, 94.8)	12.17 (3.23, 37.57)	0.32 (0.12, 0.55)	80.3 (69.9, 89.9)	0.85 (0.71, 0.95)
Optimum subset (OPT)	73.5 (56.1, 89.7)	89.5 (77.7, 99.2)	82.0 (65.8, 98.7)	84.3 (73.9, 93.9)	10.40 (3.78, 27.77)	0.30 (0.12, 0.50)	83.3 (74.4, 91.0)	0.89 (0.79, 0.96)

Figure 3 shows the ROC curves of the two components of the proposed bootstrap 0.632 approach (training and test contributions based on resampling with replacement) for every model. Both the “complete” model (composed of all 24 variables) and the optimum model from FSLR reached an AUC >0.90 in the bootstrap training group. In the bootstrap test group, the proposed optimum model showed the highest AUC as well as the lower performance decrease, suggesting no influence of overfitting and higher generalization ability.

## 5. Discussion

In this study, advanced signal processing algorithms and portable technologies, by means of symbolic dynamics and smartphones, are combined to develop a reliable screening tool for paediatric OSAHS. The main novelty of this study is that symbolic dynamics was applied to analyse complex non-linear changes due to intermittent desaturations present in the oximetry signal of children obtained with the Phone Oximeter. The normalised histogram of words has been found to provide discriminant variables able to enhance the detection of moderate-to-severe paediatric OSAHS from oximetry. Particularly, words representing increased values of oximetry and re-saturations after apnoeic events were automatically selected to compose the optimum feature subset. The proposed optimum LR model reached 83.3% Acc (73.5% Se and 89.5% Sp) and 0.89 AUC, significantly improving the diagnostic performance of models composed of conventional variables.

Regarding the features derived from symbolic dynamics (table 4), there were five words with low probability of appearance (<0.001, i.e., forbidden words) within SpO<sub>2</sub> recordings from children with AHI <5 events/h whose probability of appearance increased in patients with AHI ≥5 events/h, ceasing to be forbidden words in this group (median FW: 56 versus 51, respectively): {211}, {221}, {111}, {112}, {122}. These words are representative of desaturations and re-saturations due to apnoeic events and reached significant differences between both patient groups, which suggest the appropriateness of the proposed features to parameterise the histogram of words.



**Figure 3.** ROC curves for the models composed of conventional variables and for the proposed optimum model from FSLR feature selection for (a) training and (b) test contributions from the bootstrap 0.632 procedure.

All the words proposed to parameterise re-saturations in the framework of symbolic dynamics achieved significant statistical differences ( $p < 0.01$ ) between children with an AHI  $< 5$  events/h and moderate-to-severe OSAHS patients, from the slowest {112, 122} to the fastest re-saturation {123}. This would suggest that the recovery process towards a normal saturation plays a major role in children having moderate-to-severe OSAHS. Conversely, the word representing the deepest desaturation {321} did not reach statistical significant differences, showing that the magnitude of sudden desaturations is not as discriminant as the re-saturations in the detection of the disease in children.

Variables composing the optimum feature subset provide more insight into the relevance of re-saturations and symbolic dynamics. A total of 3 variables from symbolic dynamics were automatically selected:  $PW_{\{112\}}$ ,  $PW_{\{333\}}$  and  $PW_{\{444\}}$ . All the words were indicative of re-saturations or increased saturation values: the word {112} is a small slow re-saturation while the word {333} represents saturation values above the median and the word {444} notably higher saturation levels (close to 99%).

In the optimum feature subset, measures from all the approaches proposed to characterise children suspected of suffering from OSAHS were selected, which highlights the complimentary nature of symbolic dynamics and conventional features. Conventional oximetry indices  $Sat_{MIN}$  and  $ODI3$  account for the magnitude and the number of desaturations while novel  $PW_{\{112\}}$ ,  $PW_{\{333\}}$ , and  $PW_{\{444\}}$  from non-linear symbolic dynamics quantify the relative number of words representing increasing slope and higher saturation levels. In a complementary way,  $M2t$ ,  $M3t$ , and  $M4t$  provided overall measures of dispersion (variability, asymmetry, and concentration, respectively) of saturation values due to recurrent apnoeic events. In addition, the  $BMI$  was also automatically selected, which provides information on the physical status of individual children.

Previous studies applied symbolic dynamics in the context of adult OSAHS from HRV analysis. Ravelo-García *et al* (2014) first proposed the use of features from symbolic dynamics in order to enhance automated classification of adult patients. An alphabet of four symbols was used for quantization of the HRV time series and symbols were subsequently grouped to compose 3-symbol length words. According to previous studies (Kurths *et al* 1995), the percentage of words that contain symbols '1' and '3' ( $WPSUM13$ ), which is indicative of increased HRV, was proposed to parameterise the histogram of words. The authors reported that the classification performance of a LR model composed of both clinical (Epworth sleepiness score and intensity of snoring) and physical (age and neck circumference) variables significantly increased from 0.907 AUC (87.1% Se and 80.0% Sp) to 0.941 AUC (88.7% Se and 82.9% Sp) when adding  $WPSUM13$  to the model. In a recent study by the same group (Ravelo *et al* 2015), the

authors assessed a linear discriminant analysis (LDA) classifier composed of common time- and frequency-domain oximetry indices and both linear and non-linear features from HRV. Likewise, words of length 3 symbols within a sequence derived from a 4-level coding scheme were used to investigate non-linear dynamics of HRV time series. Then, the probability of words indicative of increased and decreased complexity, symbolic entropy, symbol variability, and the number of forbidden words, were used to parameterise the histogram of words. The LDA model reached 86.5% Acc (75.6% Se and 91.0% Sp) using only oximetric indices in an epoch-based binary classification task, whereas the performance slightly increased to 86.9% (73.4% Se and 92.3% Sp) when linear and non-linear features from HRV were added to the model. In the present research, our results suggest that symbolic dynamics is also a reliable methodology able to increase the diagnostic ability of portable overnight oximetry in the context of childhood OSAHS detection.

Tables 8 and 9 summarise the state-of-the-art in the framework of childhood OSAHS detection from nocturnal oximetry. Previous studies mainly focused on the screening ability of ODIs (Kirk *et al* 2003, Tsai *et al* 2013), sometimes including additional data from the clinical history to increase diagnostic performance (Chang *et al* 2013). Using a common cut-off of 5 events/h for OSAHS, in these studies, accuracy ranged between 64.0% (automated scoring) and 85.1% (manual scoring). Similarly, the number and severity of clusters of desaturations (visual inspection) was assessed as abbreviated screening tool (Brouillette *et al* 2000, Velasco *et al* 2013, Van Eyck *et al* 2015, Villa *et al* 2015). Using a conservative cut-off of 1 or 2 events/h for positive OSAHS, accuracy ranged 64.7% to 93.4%, whereas 69.4% Acc was reached using an AHI  $\geq 5$  events/h.

**Table 8.** Summary of the state-of-the-art in the context of paediatric OSAHS diagnosis using conventional desaturation indices from oximetry.

Authors (year)	Dataset	Gold standard (cut-off)	Aim and setting	Oximetry inspection approach	Classification approach	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Brouillette <i>et al</i> (2000)	349 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 1$ )	Binary classif. / In-lab oximetry	N° of clusters of desaturations $>3$ + N° drops $<90\%$ $\geq 3$	Visual inspection	42.9	97.8	64.7
Kirk <i>et al</i> (2003)	58 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ )	Binary classif. / At-home oximetry	Automated ODI3	ODI3 $\geq 5$	66.7	60.0	64.0
Chang <i>et al</i> (2013)	141 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ )	Binary classif. / Questionnaires and oximetry	Presence of mouth breathing, restless sleep, ODI4	LR	60.0	86.0	71.6
Velasco-Suárez <i>et al</i> (2013)	167 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 1$ )	Binary classif. / In-lab oximetry	N° of clusters of desaturations $>2$ + N° drops $<90\%$ $>1$	Visual inspection	86.6	98.9	93.4
Tsai <i>et al</i> (2013)	148 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ )	Binary classif. / In-lab oximetry	Manual ODI4	ODI4 $>2.05$ (AHI $\geq 1$ ) ODI4 $>3.50$ (AHI $\geq 5$ ) ODI4 $>4.15$ (AHI $\geq 10$ )	77.7 83.8 89.1	88.9 86.5 86.0	79.0 85.1 87.1
Van Eyck <i>et al</i> (2015)	130 obese children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 2$ )	Binary classif. / In-lab oximetry	Brouillette criteria Velasco criteria	Manual scoring of desaturations	58 66	88 69	78 68
Villa <i>et al</i> (2015)	268 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5$ )	Binary classif. / In-lab oximetry	Clusters of desaturations and clinical history	Semi-automatic - AHI $\geq 1$ - AHI $\geq 5$	91.6 40.6	40.6 97.9	85.8 69.4



Recent studies focused on increasing the diagnostic capability of oximetry using automated signal processing and machine learning techniques (Garde *et al* 2014, Álvarez *et al* 2017, Hornero *et al* 2017, Crespo *et al* 2017, 2018, Vaquerizo-Villar *et al* 2018). Time- and frequency-domain statistics, spectral features, and non-linear measures (approximate or sample entropy, central tendency measure, and Lempel-Ziv complexity) usually compose a wide initial feature set from oximetry, which is subsequently optimised using automated feature selection techniques. In these studies, diagnostic accuracies ranged between 78.5% and 82.5% (sensitivity: 68.2%-82.2%; specificity: 83.6%-91.4%) when a cut-off of 5 events/h was set to confirm OSAHS and using information from the SpO<sub>2</sub> signal alone.

Although the widely known non-linear behaviour of biological systems induces a relevant component in biomedical signals, no features from non-linear analysis composed the optimum feature subset in the works by Garde *et al* (2014) and Hornero *et al* (2017). Similarly, only sample entropy was selected in the studies by Álvarez *et al* (2017) and Crespo *et al* (2018), suggesting that novel non-linear techniques could be applied to properly parameterise non-linear dynamics of the oximetry signal. In this regard, Crespo *et al* (2017) demonstrated the reliability of multiscale entropy to characterise non-linear patterns present in the nocturnal oximetry signal. Similarly, Vaquerizo-Villar *et al* (2018) used the bispectrum to quantify deviations from linearity in the SpO<sub>2</sub> signal linked with apnoeic events. This approach has been found to provide relevant and non-redundant information to conventional time- and frequency-domain methods.

**Table 9.** Summary of the state-of-the-art in the context of paediatric OSAHS diagnosis applying advanced signal processing and pattern recognition techniques to overnight oximetry recordings.

Authors (year)	Dataset	Gold standard (cut-off)	Aim and setting	Signal processing approaches	Pattern recognition approach	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Garde <i>et al</i> (2014)	146 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ )	Binary classif. / Portable oximetry (attended)	Time and spectral: - SpO <sub>2</sub> - SpO <sub>2</sub> + PR	LDA LDA	80.0 88.4	83.9 83.6	78.5 84.9
Álvarez <i>et al</i> (2017)	50 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 3, 5$ )	Binary classif. / Port. oximetry from at-home RP	Statistical, spectral and nonlinear features	LR (AHI $\geq 1$ ) LR (AHI $\geq 3$ ) LR (AHI $\geq 5$ ) (bootstrapping)	89.6 82.9 82.2	71.5 84.4 83.6	85.5 83.4 82.8
Crespo <i>et al</i> (2017)	50 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 3$ )	Binary classif. / Port. oximetry from at-home RP	Nonlinear features and conventional oximetric indices	LR (bootstrapping)	84.5	83.0	83.5
Hornero <i>et al</i> (2017)	4191 habitually snoring children	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ )	AHI Estimation / In-lab oximetry	Statistical, spectral, nonlinear features, and ODI3	MLP ANN: - AHI $\geq 1$ - AHI $\geq 5$ - AHI $\geq 10$	84.0 68.2 68.7	53.2 87.2 94.1	75.2 81.7 90.2
Vaquerizo-Villar <i>et al</i> (2018)	298 habitually snoring children	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ )	Multiclass classif / In-lab oximetry	Bispectrum, PSD, ODI3, age, sex, BMI	3-class MLP: - AHI $\geq 5$ - AHI $\geq 10$	61.8 60.0	97.6 94.5	81.3 85.3
Crespo <i>et al</i> (2018)	176 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 3, 5$ )	Binary classif. / In-lab oximetry	Statistical, spectral and nonlinear features	LR (AHI $\geq 1$ ) LR (AHI $\geq 3$ ) LR (AHI $\geq 5$ ) (bootstrapping)	93.9 74.6 70.0	37.8 81.7 91.4	84.3 77.7 82.7
<b>Our proposal</b>	142 children with suspected OSAHS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ )	Binary classif. / Portable oximetry (attended)	BMI, Age, statistical moments, desaturation indices, symbolic dynamics	LR (AHI $\geq 5$ ) (bootstrapping)	<b>73.5</b>	<b>89.5</b>	<b>83.3</b>

Our optimum model involving non-linear features from symbolic dynamics outperformed several previous approaches for automated detection of paediatric OSAHS. However, major methodological differences between studies are present and need to be discussed. In the study by Hornero *et al* (2017), PSG-derived SpO<sub>2</sub> recordings from a large cohort of habitually snoring children were processed. On the other hand, Álvarez *et al* (2017) and Crespo *et al* (2017) analysed oximetry recordings from portable unattended respiratory polygraphy at children's home. Regarding automated pattern recognition, Hornero *et al* (2017) used a regression artificial neural network to estimate the AHI and subsequently set a cut-off of 5 events/h, while Crespo *et al* (2017) used a clinical threshold of 3 events/h to diagnose OSAHS. Similarly, a multi-class artificial neural network was proposed by Vaquerizo *et al* (2018) to classify children into non-OSAHS, moderate, and severe OSAHS. In the study by Garde *et al* (2014), the diagnostic accuracy increased up to 84.9% (88.4% sensitivity and 83.6% specificity) when features from SpO<sub>2</sub> and pulse rate variability were used jointly.

Concerning the signal acquisition system, in the present study we used the Phone Oximeter in order to increase accessibility to diagnostic resources while decreasing intrusiveness for children. The use of portable technologies is a major novelty in the framework of paediatric sleep medicine. Particularly, the use of smartphones and telemedicine applications aimed at providing unattended testing at home and therapy monitoring is gaining popularity, owing the increasing recognition of both the prevalence and the impact of OSAHS (Singh *et al* 2015). However, the vast majority of smartphone-based tools are mobile apps oriented to adult users in the area of wellness and lifestyle with inadequate scientific validation against standardised methodologies (Behar *et al* 2013, Ko *et al* 2015, Penzel *et al* 2018). On the contrary, in this proposal we developed and properly validated a novel signal-processing module for the Phone Oximeter able to enhance its screening functionalities for paediatric sleep apnoea detection.

Some limitations should be considered in order to generalise our conclusions. A larger dataset would be needed for external validation and extensive and universal optimization of the proposed methodology. Nonetheless, a bootstrapping procedure was applied both for feature selection and for pattern recognition in order to minimise the effect of a limited sample size. Similarly, a larger and independent dataset would allow for a better characterisation of changes in the overnight oximetry profile by means of symbolic dynamics. Nevertheless, our results revealed consistent and significant differences between histograms of symbol sequences of children with AHI <5 events/h and moderate-to-severe OSAHS patients. Concerning the proposed pattern recognition approach, this study focused on binary classification, which is able to derive accurate screening protocols for the disease. In this regard, a cut-off of 5 events/h was used for positive OSAHS diagnosis, i.e., we focused on moderate-to-severe cases. This is a clinically relevant threshold because it is used by paediatricians to recommend surgical treatment routinely. Moderate-to-severe OSAHS is less likely to resolve spontaneously. Furthermore, children showing an AHI ≥5 events/h suffer from the most negative consequences, including an increased cardiovascular risk (Marcus *et al* 2012, Kaditis *et al* 2016b). Notwithstanding, it would be interesting to detect additional categories of severity, i.e., non-OSAHS, mild, moderate, and severe.

Regarding context-dependent parameter tuning in the symbolic dynamics framework, we took into account both the nature and the sampling frequency of oximetry during the symbolization process, which led to a histogram of words showing significant differences between the groups under study. Based on previous evidence (Ravelo-García *et al* 2014, 2015), we adopted the values of the parameters used in similar studies as appropriate for assessing non-linear components of oximetry by means of symbolic dynamics in the same context. As previously reported by Voss *et al* (1996), it is important to point out that small changes of the threshold values ( $m$  and  $a$ ) do not influence the results considerably. Although  $m$  is usually set to the mean of the time series, we selected the median because it is more robust against artefacts. Additionally, the same optimum features were systematically selected by FSLR using the proposed bootstrapping approach despite slight changes in  $a$  (2.8 to 3.2 in steps of 0.1), which shows the robustness of the methodology against small changes in the tuning parameters. Nevertheless, in this study we investigated a particular scheme: the probability distribution of words of length 3 from an alphabet of 4 symbols. Therefore, future work could be aimed at optimizing the tuning parameters ( $m$ ,  $a$ ,  $p$ ,  $k$ , and  $N$ )

and searching for novel discriminant words to be able to maximise the performance of symbolic dynamics in the context of SpO<sub>2</sub> recordings from children showing OSAHS symptoms. In addition, it would be interesting to assess the dependence of the proposed algorithm on some technical features of the recording, such as the sampling frequency, the averaging time, the threshold for artefact removal used in the pre-processing stage, or the minimum number of technically adequate recording hours.

## 6. Conclusion

Using the Phone Oximeter to accomplish portable nocturnal oximetry, we investigated the ability of symbolic dynamics to discriminate between children with and without moderate-to-severe OSAHS. The histogram of words from the symbolization process showed significant differences between children with AHI <5 events/h and moderate-to-severe OSAHS patients. We found that changes in the oximetry dynamics associated with increased saturation levels and re-saturations after apnoeic events may be important in the detection of OSAHS. Our results suggest that features from the histogram of symbols complement oximetry indices commonly focused on the number and severity of desaturations. An optimum feature subset composed of conventional linear measures in the time domain and novel non-linear features from symbolic dynamics significantly improved the diagnostic performance of overnight oximetry. Therefore, automated analysis of portable nocturnal oximetry by means of symbolic dynamics is able to increase the diagnostic capability of smartphone-based screening tests in order to provide available, as well as accurate detection of moderate-to-severe OSAHS in children.

## Acknowledgements

This research has been partially supported by the projects DPI2017-84280-R and RTC-2015-3446-1 from Ministerio de Economía, Industria y Competitividad and European Regional Development Fund (FEDER), projects 153/2015 and 66/2016 of the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), and the project VA037U16 from the Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and FEDER. D. Álvarez was funded by a Juan de la Cierva grant IJCI-2014-22664 from the Ministerio de Economía y Competitividad. F. Vaquerizo-Villar was funded by the grant “Ayuda para contratos predoctorales para la Formación de Profesorado Universitario (FPU)” from the Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (FPU16/02938). V. Barroso-García received the grant “Ayuda para financiar la contratación predoctoral de personal investigador” from the Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and the European Social Fund. J. Mark Ansermino was funded by a grant from Alevea Foundation.

## References

- Álvarez D *et al* 2010 Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **57** 2816–24
- Álvarez D *et al* 2013 Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis *Int. J. Neural Syst.* **23** 1–18
- Álvarez D *et al* 2017 Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings *J. Clin. Sleep Med.* **13** 693–702
- Aziz W and Arif M 2006 Complexity analysis of stride interval time series by threshold dependent symbolic entropy *Eur. J. Appl. Physiol.* **98** 30–40
- Baumert M *et al* 2015 Symbolic dynamics of pulse transit time and heart period in children with upper airway obstruction *37th Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* pp 1801–04
- Behar J *et al* 2013 A review of current sleep screening applications for smartphones *Physiol. Meas.* **34** R29–6

- Bishop C M 2006 *Pattern recognition and machine learning* (New York, USA: Springer-Verlag)
- Brouillette R T *et al* 2000 Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea *Pediatrics* **105**
- Chang L, Wu J and Cao L 2013 Combination of symptoms and oxygen desaturation index in predicting childhood obstructive sleep apnea *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **77** 365–71
- Crespo A *et al* 2017 Multiscale Entropy Analysis of Unattended Oximetric Recordings to Assist in the Screening of Paediatric Sleep Apnoea at Home *Entropy* **19** 284
- Crespo A *et al* 2018 Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea *Sleep Breath.* In Press
- Daw C S, Finney C E A and Tracy E R 2003 A review of symbolic analysis of experimental data. *Review of Scientific Instruments* **74** 915
- DeHaan K L *et al* 2015 Polysomnography for the Diagnosis of Sleep Disordered Breathing in Children Under 2 Years of Age *Pediatr. Pulmonol.* **50** 1346–53
- Garde A *et al* 2014 Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™ *PLoS One* **9** e112959
- Gutiérrez-Tobal G C *et al* 2015a Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: Preliminary findings using automatic analysis of airflow and oximetry recordings obtained at patients' home *Biomed. Signal Process. Control* **18** 401–7
- Gutiérrez-Tobal G C *et al* 2015b Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women *Entropy* **17** 123–41
- Gutiérrez-Tobal G C *et al* 2012 Linear and nonlinear analysis of airflow recordings to help in sleep apnoea–hypopnoea syndrome diagnosis *Physiol. Meas.* **33** 1261–75
- Guzzetti S *et al* 2005 Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability A Probe to Investigate Cardiac Autonomic Modulation *Circulation* **112** 465–70
- Hornero R *et al* 2017 Nocturnal oximetry-based evaluation of habitually snoring children *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **196** 1591–98
- Hosmer D W and Lemeshow S 2000 *Applied Logistic Regression* (London, UK: John Wiley & Sons)
- Hudson J *et al* 2012 Usability testing of a prototype phone oximeter with healthcare providers in high- and low-medical resource environments. *Anaesthesia* **67** 957–67
- Iber C *et al* 2007 *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications* 1st Ed (Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine)
- Immanuel S A *et al* 2014 Symbolic dynamics of respiratory cycle related sleep EEG in children with sleep disordered breathing *36th Annual Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* pp 6016–6019
- Kabir M M *et al* 2011 Quantification of cardiorespiratory interactions based on joint symbolic dynamics *Ann. Biomed. Eng.* **39** 2604–14
- Kaditis A G *et al* 2016a Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management *Eur. Respir. J.* **47** 69–94
- Kaditis A, Kheirandish-Gozal L and Gozal D 2016b Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available *Sleep Med. Rev.* **27** 96–105
- Karlen W *et al* 2011 Human-centered phone oximeter interface design for the operating room. In *Proc. Int. Conf. Health Inf. Traver V, Fred A, Filipe J, Gamboa H, editors* **2011** 433–8
- Katz E S, Ron B M and D'Ambrosio C M 2012 Obstructive sleep apnea in infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **185** 805–16
- Kheirandish-Gozal L 2010 What is “abnormal” in pediatric sleep? *Respir. Care* **55** 1366–76
- Kirk V G *et al* 2003 Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children *Chest* **124** 1702–08
- Kirk V *et al* 2017 American Academy of Sleep Medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children *J. Clin. Sleep Med.* **13** 1199–203
- Ko P-R T *et al* 2015 Consumer Sleep Technologies: A Review of the Landscape *Clin. Sleep Med.* **11** 1455–61
- Kurths J *et al* 1995 Quantitative analysis of heart rate variability *Chaos* **5** 88–94
- Lesser D J 2012 The utility of a portable recording device for screening of obstructive sleep apnea in obese adolescents *J. Clin. Sleep Med.* **8** 271–7

- Marcus C L *et al* 2012 Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome *Pediatrics* 2012 **130** e714–55
- Penzel T *et al* 2016 Modulations of heart rate, ECG, and cardiorespiratory coupling observed in polysomnography *Front. Physiol.* **7** 460
- Penzel T, Schöbel C and Fietze I 2018 New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones, and accessories *F1000 Res.* **7** 413
- Petersen C L *et al* 2013 Design and evaluation of a low-cost smartphone pulse oximeter *Sensors* **13** 16882–93
- Ravelo-García A G *et al* 2014 Symbolic dynamics marker of heart rate variability combined with clinical variables enhance obstructive sleep apnea screening *Chaos* **24**, 024404
- Ravelo-García A G *et al* 2015 Oxygen saturation and RR intervals feature selection for sleep apnea detection *Entropy* **17** 2932–57
- Singh J *et al* 2015 American Academy of Sleep Medicine (AASM) position paper for the use of telemedicine for the diagnosis and treatment of sleep disorders *J. Clin. Sleep Med.* **11** 1187–98
- Suhrbier A *et al* 2010 Cardiovascular regulation during sleep quantified by symbolic coupling traces *Chaos* **20** 045124
- Tsai C M *et al* 2013 Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **77** 1286–90
- Van Eyck A, Lambrechts C and Vanheeswijck L 2015 The role of nocturnal pulse oximetry in the screening for obstructive sleep apnea in obese children and adolescents *Sleep Med.* **16** 1409–12
- Van Eyck A and Verhulst S L 2018 Improving the diagnosis of obstructive sleep apnea in children with nocturnal oximetry-based evaluations *Expert Rev. Respir. Med.* **12** 165–7
- Vaquerizo-Villar F *et al* 2018 Utility of bispectrum in the screening of pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome using oximetry recordings *Comput. Meth. Prog. Biomed.* **156** 141–9
- Velasco C T *et al* 2013 Pulse oximetry recording in children with adenotonsillar hypertrophy: usefulness in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome *Arch. Argent. Pediatr.* **111** 196–201
- Verbraecken J 2016 Telemedicine applications in sleep disordered breathing. Thinking out of the box *Sleep Med. Clin.* **11** 445–59
- Villa M P *et al* 2015 Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea syndrome in settings with limited resources *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* **141** 990–6
- Voss A *et al* 1996 The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death *Cardiovasc. Res.* **31** 419–33
- Witten I H, Frank E and Hall MA 2011 *Data Mining Practical Machine Learning Tools and Techniques* (Burlington, MA, USA: Morgan Kaufmann, Elsevier)
- Yeragani V K *et al* 2000 Nonlinear measures of heart period variability: decreased measures of symbolic dynamics in patients with panic disorder *Depress. Anxiety* **12** 67–77



## 4.4. Oximetry use in obstructive sleep apnea

Félix del Campo<sup>1,2</sup>, Andrea Crespo<sup>1,2</sup>, Ana Cerezo-Hernández<sup>1</sup>, Gonzalo C Gutiérrez-Tobal<sup>2</sup>, Roberto Hornero<sup>2</sup> and Daniel Álvarez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pneumology Service, Río Hortega University Hospital, Valladolid, Spain.

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Valladolid, Spain.

### Resumen

**Introducción.** La oximetría nocturna ha sido propuesta como una técnica accesible, sencilla y eficaz para el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Desde la inspección visual al procesado avanzado de señal de SpO<sub>2</sub>, muchos estudios han demostrado la utilidad de la oximetría como herramienta de *screening*. Sin embargo, todavía hay controversia con respecto a la aplicación generalizada de la oximetría como única metodología de *screening* de SAHOS.

**Áreas comprendidas.** Actualmente, los dispositivos portátiles de alta resolución combinados con aplicaciones basadas en el reconocimiento de patrones son capaces de alcanzar un alto rendimiento en la detección de esta enfermedad. En esta revisión, se analizan estudios recientes relacionados con el análisis automático de la oximetría mediante algoritmos de procesado avanzado de señal y aprendizaje automático. Se destacan las ventajas y limitaciones y se proponen nuevas líneas de investigación orientadas a mejorar la capacidad de *screening* de la oximetría.

**Comentario del experto.** La oximetría es una herramienta coste-efectiva para el *screening* de SAHOS en pacientes que muestran alta probabilidad *pre-test* de la enfermedad. No obstante, son necesarios todavía análisis exhaustivos para evaluar profundamente la monitorización no supervisada de la oximetría como test único de diagnóstico de la apnea de sueño, especialmente en población pediátrica y en poblaciones con comorbilidades importantes. En los próximos años, las tecnologías de comunicación y el análisis de *big data* superarán las limitaciones de los actuales enfoques simplificados de evaluación del sueño, cambiando la detección y el manejo del SAHOS.

## **Oximetry use in obstructive sleep apnea**

Félix del Campo<sup>1,2</sup>, Andrea Crespo<sup>1,2</sup>, Ana Cerezo-Hernández<sup>1</sup>, Gonzalo C Gutiérrez-Tobal<sup>2</sup>, Roberto Hornero<sup>2</sup> and Daniel Álvarez<sup>\*,1,2</sup>

<sup>1</sup>Pneumology Service, Río Hortega University Hospital, Valladolid, Spain

<sup>2</sup>Biomedical Engineering Group, University of Valladolid, Valladolid, Spain

\*Author for correspondence: dalvgon@gmail.com

### **Abstract**

**Introduction.** Overnight oximetry has been proposed as an accessible, simple, and reliable technique for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) diagnosis. From visual inspection to advanced signal processing, several studies have demonstrated the usefulness of oximetry as a screening tool. However, there is still controversy regarding the general application of oximetry as a single screening methodology for OSAS.

**Areas covered.** Currently, high-resolution portable devices combined with pattern recognition-based applications are able to achieve high performance in the detection this disease. In this review, recent studies involving automated analysis of oximetry by means of advanced signal processing and machine learning algorithms are analyzed. Advantages and limitations are highlighted and novel research lines aimed at improving the screening ability of oximetry are proposed.

**Expert commentary.** Oximetry is a cost-effective tool for OSAS screening in patients showing high pretest probability for the disease. Nevertheless, exhaustive analyses are still needed to further assess unattended oximetry monitoring as a single diagnostic test for sleep apnea, particularly in the pediatric population and in especial groups with significant comorbidities. In the following years, communication technologies and big data analysis will overcome current



limitations of simplified sleep testing approaches, changing the detection and management of OSAS.

**Keywords:** oximetry, obstructive sleep apnea syndrome, screening, signal processing, pattern recognition, machine learning

## 1. Introduction

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a heterogeneous chronic disease with high and increasing prevalence that commonly leads to major negative consequences for health [1]. Early diagnosis and treatment is essential to decrease the impact of OSAS in the quality of life of patients [2].

The demand for diagnostic sleep studies has significantly increased worldwide due to three major combined factors: (i) the increasing prevalence OSAS around the world [3,4]; the increasing awareness of patients on the negative consequences of undiagnosed disease [5]; and (iii) efficacy of therapies [6]. Nocturnal polysomnography (PSG) is the reference diagnostic method for OSAS. A positive diagnosis is confirmed when an apnea-hypopnea index (AHI)  $\geq 15$  events per hour (events/h) of sleep is derived from overnight PSG or, alternatively, when an AHI  $\geq 5$  events/h is obtained in the presence of common symptoms, such as excessive daytime somnolence, non-restful sleep, daytime fatigue, and/or lack of concentration [7].

Nowadays, OSAS is considered underdiagnosed and undertreated. Unfortunately, this condition is not expected to change in the near future [8]. Despite being the reference standard technique, generalized use of PSG is still under discussion due to major limitations. It is a complex, labor-intensive, and time-consuming procedure, since specialized personnel and equipment are needed. Limited availability and accessibility to specialized outpatient facilities, sleep laboratories, and trained sleep physicians notably lead to a substantial delay in diagnosis and treatment [9].

These drawbacks have led to an increasing search for abbreviated alternative diagnostic methods. In this regard, two major improvements focus the efforts of the research and medical community: (i) from a technical point of view, the development of automated and simplified methods; and (ii) regarding patient-accessibility, the availability of portable devices able to carry out sleep studies at home. In order to achieve both goals, researchers mainly focused on the

analysis of a reduced set of sleep-related cardiorespiratory signals, usually from portable type 3 (4 to 7 channels) or type 4 (1 or 2 channels, usually oximetry) devices [10]. In this regard, oximetry stands out due to its easy acquisition and interpretation.

In the present work, a systematic review of studies using pulse oximetry as a screening test for both adult and pediatric OSAS has been carried out. Science Direct, Science.gov, and PubMed were used to explore scientific/technical and biomedical research using “screening oximetry sleep apnea” as key search-term. Two independent researchers manually reviewed studies published from 2010 to 2017. Relevant studies outside this interval were included in some areas where research is notably low, such as assessment of routine oximetry monitoring in clinical practice or the combination with additional biomedical recordings. Both Abstracts and Conference Proceedings were discarded.

## **2. Technical features of oximetry devices**

Overnight oximetry has been proposed as a single diagnostic technique for OSAS due to its high accessibility, reliability, accurateness, portability, and low cost. In regard to blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ) recordings acquired with commercial pulse oximetry devices, it is important to take into account sampling frequency, time averaging, and resolution [11]. Box 1 summarizes the main utilities and technical features of pulse oximetry devices. Concerning the sampling frequency, minimum requirements are different for in-laboratory and portable devices. A sampling frequency of 25 samples per second (Hz) is recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) for in-hospital PSG in order to perform artifact rejection (minimum 10 samples per second) [12]. However, common portable pulse oximeters just record one sample every second due to memory constrains [13]. Amplitude resolution is also an important feature. Oximetry is characterized by slow changes in  $SpO_2$  signal. Nevertheless, some authors reported that both the sampling frequency and the amplitude resolution greatly influence the measures and,

therefore, the detection of desaturations [14,15]. Currently, high-resolution oximeters (0.1% resolution) are recommended to suitably characterize oximetry dynamics. Similarly, averaging time has been found to play a major role in the shape of the SpO<sub>2</sub> profile. Longer averaging times decrease the influence of motion artefacts. On the other hand, increasing the averaging window length leads to an underestimation of the number and severity of desaturations [16], which can be particularly relevant in some settings, such as neonatal and intensive care units [17] or at high altitude [18]. The averaging time is not standardized in available pulse oximeters [16]. Nevertheless, the AASM recommends a maximum averaging window length of 3 seconds [19].

### **3. Analysis of overnight oximetry as a diagnostic tool for OSAS**

#### ***3.1. Visual inspection and conventional indexes***

Overnight oximetry has been used as a screening test for OSAS for more than three decades. Diagnostic assessment reported in the literature is characterized by a significant variability, with sensitivity ranging from 31% to 98% and specificity ranging from 41 to 100% [20].

Visual analysis of the overnight SpO<sub>2</sub> profile and quantification of conventional oximetric indexes based on the number and depth of desaturations have been predominantly used. Visual inspection of SpO<sub>2</sub> searches for the common “saw tooth” pattern linked with consecutive desaturations, which is indicative of the presence of OSAS. Examination of nocturnal SpO<sub>2</sub> tracings is still widely used and it has been recently proposed to detect OSAS in specific patients and medical circumstances, such as children [21,22] and patients with concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [23]. The identification of this pattern is very useful for quick screening of the most severe cases, since it achieves a low false positive rate for severe OSAS. However, this technique is highly subjective and it is a time-consuming task even for trained physicians. Therefore, a thorough analysis is needed to be able to discern among non-OSAS, mild, and moderate cases.

Both manual and computer-assisted quantification of the time, number, and severity of desaturations increased the capability of pulse oximetry to assist in the detection of OSAS. Automated algorithms have been used to estimate averages, trends, and drops characteristic of pathological patients. The most widely used measure is the oxygen desaturation index (ODI) of 2% (ODI2), 3% (ODI3), and 4% (ODI4), as well as the percentage of cumulative time (CT) from the whole recording with a saturation below a predetermined threshold, usually 90% (CT90).

### ***3.2. Advanced signal processing and automated pattern recognition***

In the context of automated signal processing and pattern recognition, the following stages are essential to compose and optimize a high-performance as well as generalizable model [24]:

- Feature extraction, in order to obtain as much information as possible from the signal.
- Feature selection, aimed at removing redundant information and maximizing complementarity of relevant data.
- Pattern recognition, in order to design and optimize a classifier aimed at assisting in the detection of OSAS.

Figure 1 shows common stages in automated signal processing of oximetry. Additionally, usual outputs of pattern recognition techniques in the context of OSAS detection are listed in Box 2.

In recent years, several studies have been carried out focusing on automated signal processing of oximetry in the framework of OSAS diagnosis. In this regard, features from both time and frequency domains provided essential information on the dynamics of oximetry [25]. Morphological features [26] and statistics from the data histogram [25] have been found to be very useful. Similarly, due to the repetitive behavior of apneic/hypopneic events, oximetric

recordings of positive-OSAS patients show a significant power increase in certain frequency bands [15,25,27,28].

A major contribution in the context of OSAS diagnosis from oximetry was the use of nonlinear methods to characterize changes in the dynamics of overnight SpO<sub>2</sub> recordings due to apneic events. In this regard, entropy, central tendency measure, and Lempel-Ziv complexity have been used to quantify irregularity, variability, and complexity of the oximetry signal, respectively [15,25,29]. Entropy is commonly used to characterize the dynamics of complex biological systems, so that the higher the entropy the higher the irregularity. In the framework of oximetry and OSAS, there is a close relation between entropy, ODI3, and the AHI [25,29,30]. It is important to point out that different metrics have been proposed to estimate entropy. In a recent study, Marcos et al. [31] carried out a comparative assessment of approximate entropy (ApEn), sample entropy (SampEn), and kernel entropy (KernEn) in the context of adult OSAS diagnosis. They reported that KernEn reached the highest diagnostic performance, although significantly higher computational time is required. Similarly, multiscale entropy (MSE) has recently been found to be relevant and complementary to assist in pediatric OSAS diagnosis using unattended oximetry at home [32].

The central tendency measure (CTM) is a nonlinear measure of variability, so that the lower the CTM the higher the variability of the signal. Different studies reported significantly decreased CTM values, i.e., higher variability, in SpO<sub>2</sub> recordings from OSAS patients due to the recurrent desaturations, both in adults [29] and in children [15,24]. Similarly, the Lempel & Ziv complexity (LZC) is a nonlinear measure of complexity linked with the number of new patterns and their repetition along the signal. Increased LZC is related to the presence of more new patterns, i.e., higher complexity. In the context of OSAS, high LZC is linked with higher complexity in the SpO<sub>2</sub> signal of OSAS patients due to the common desaturations [25].

In the context of advanced signal processing, Schlottahuer et al. [33] assessed the usefulness of empirical mode decomposition (EMD) in order to characterize overnight oximetry in OSAS patients. EMD decomposes a time series into different components called intrinsic mode functions, which are modulated in amplitude and frequency to gather all the relevant information present in the signal. Using this technique, the authors estimated the ODI from intrinsic mode functions, reaching a high and balanced sensitivity-specificity pair (83.8% vs. 85.5%).

In the last decade, application of computers and novel technologies in the field of medicine and healthcare increased exponentially. Particularly, computer-aided diagnosis and predictive models have significantly increased the diagnostic ability of oximetry in the context of OSAS. Several pattern recognition techniques have been proposed in the literature. The research in the context of OSAS mainly focuses on binary classification in order to detect the presence or absence of the disease. Similarly, some researchers apply multiclass techniques to classify each patient into one of the common OSAS severity groups, namely non-OSAS, mild, moderate, and severe. On the other hand, in spite of a better characterization of the severity of the disease, few studies have been conducted that were aimed at estimating the AHI by means of regression approaches.

## **4. Automated classification of oximetric patterns**

### ***4.1. Binary and multiclass approaches***

Regarding conventional statistical classifiers, linear discriminant analysis (LDA) and logistic regression (LR) have been widely applied in the context of OSAS diagnosis from oximetry, whereas quadratic discriminant analysis (QDA) has been marginally used [24]. On the other hand, high-performance techniques such as artificial neural networks (ANNs) are reliable alternatives. ANNs allow researchers to analyze nonlinear relationships commonly present in biological systems. They are mathematical models inspired in the information processing capabilities of human neurons (parallel processing, distributed memory/storage, and

environmental flexibility) and they have been widely applied in the context of OSAS. There is not a predetermined network architecture known to be *a priori* the best for any problem under study. Nevertheless, the multilayer perceptron (MLP) is probably the most widely used approach due to its simplicity as well as high performance [24].

Table 1 summarizes the main characteristics of studies using pattern recognition techniques for classification of suspected OSAS patients. In the study by Almazaydeh et al. [34], a MLP ANN was proposed to perform binary classification of OSAS patients from overnight oximetry recordings. The network was fed with the conventional ODI3 and the delta index, as well as a nonlinear measure of variability by means of the CTM. The Authors reported 87.5% sensitivity, 100% specificity, and 93.3% accuracy in a validation set from PhysioNet, a publicly available and widely used dataset.

Morillo et al. [35] optimized a probabilistic ANN (PNN) fed with time-domain indices (desaturations and resaturations  $\geq 3\%$  and  $4\%$ ), frequency-domain features (power spectral density, PSD), stochastic (CTs in standardized saturation intervals), and nonlinear measures (Poincaré plots). Binary classification was performed, considering  $AHI \geq 10$  as positive OSAS. The authors reported notably high diagnostic accuracy (93.91%) with balanced sensitivity (92.42%) and specificity (95.92%).

An alternative pattern recognition approach also used to detect OSAS from oximetry are support vector machines (SVMs). SVMs are high-performance classifiers able to reach high generalization both in classification and regression problems [24]. In this regard, Álvarez et al. [29] compared the diagnostic performance obtained with SVM, LDA, and LR in this context. Feature selection techniques were applied to a wide initial set of statistics in the time and frequency domains, conventional spectral features, and nonlinear measures in order to obtain an optimum feature subset from oximetry. SVM reached the maximum diagnostic performance (84.2% accuracy) in the first independent test set and maintained the accurateness (84.5%



accuracy) in a second test set. LR reached the maximum performance though accuracy notably varied between validation sets (83.2% vs. 88.7).

Recently, Hang *et al.* [36] used a SVM-based classifier to assess the usefulness of oximetry as screening test for adult OSAS. Conventional ODI2 and ODI4 were used to parameterize oximetry. A 4-class SVM classifier reached 71.27% overall accuracy for the prediction of OSAS severity (no-OSAS, mild, moderate, and severe) in a dataset composed of 616 patients. Regarding binary classification, a SVM reached 90.42% accuracy and 0.954 area under the ROC curve (AUC) in the detection of severe OSAS ( $AHI \geq 30$  events/h), whereas 87.33% accuracy and 0.921 AUC were reached for moderate-to-severe OSAS ( $AHI \geq 15$  events/h). Adding clinical variables to ODIs, such as body mass index (BMI), neck circumference (NC) or Epworth sleepiness scale (ESS), did not lead to a significant performance increase. Individually, single ODI4 reached similar accuracy than SVM classifiers but lower AUC.

Huang *et al.* [37], assessed decision trees (DTs), MLP ANNs, learning vector quantization (LVQ), and adaptive network-based fuzzy inference systems (ANFIS), as automated methods for OSAS screening using ODI4. The proposed DT reached 94.67% accuracy (98.67% sensitivity and 90.67% specificity), outperforming MLP (90.67% accuracy), ANFIS (88.33% accuracy), and LVQ (80.00% accuracy).

#### ***4.2. Estimation of the AHI using oximetry***

There are few studies aimed at estimating the actual PSG-based AHI using oximetric data. Nevertheless, this is an important goal since clinicians directly use the AHI as marker of the severity degree as well as to manage treatment in their daily practice. Furthermore, describing OSAS severity by means of AHI is needed in Medicare and Medicaid services both for diagnosis and for reimbursement [38]. ODIs can be directly used as a substitute of the AHI in order to estimate the number of respiratory events during the night. However, it is widely known that ODIs

underestimate the severity of OSAS notably. Conversely, regression models can be used to properly estimate the AHI. In this regard, it is widely known that the duration of desaturations does not correlate well with the actual duration of respiratory events. However, studies aimed at estimating the AHI using oximetry alone do not focus on the detection and quantification of every single respiratory event. Machine learning algorithms, such as artificial neural networks, support vector machines, or regression trees, process input variables derived from the whole overnight oximetry profile (desaturation indexes, overall statistics, spectral, and nonlinear measures) to optimize a model able to provide an accurate estimate of the actual AHI. Table 2 summarizes the main characteristics of studies focused on AHI estimation from oximetry.

Marcos et al. [39] carried out a study aimed at estimating the AHI using a MLP ANN fed with spectral and nonlinear features from attended in-lab oximetry. A total of 240 patients showing suspicion of OSAS were involved in the study. The proposed network reached an intra-class correlation coefficient (ICC) of 0.91. Furthermore, using a cut-off of 15 events/h for moderate-to-severe OSAS, the authors reported 94.87% sensitivity, 90.91% specificity, and 93.1% accuracy.

In the study by Ebben & Krieger [40] a regression model for AHI estimation based on ODI4 was developed. Four different approaches were assessed: Linear, multivariate adaptive splines, segmented, and quadratic regression. The highest performance was obtained by means of quadratic regression, reaching an ICC of 0.88 (0.87-0.90). Regarding binary classification, accuracies ranged from 91% to 95% using the common cut-offs for positive OSAS. Similarly, in a recent study by Jung et al. [26], the AHI was estimated by means of nonlinear Hill regression using oximetry data. Firstly, a rough estimation of respiratory events was made using morphological information from the overnight oximetric profile (depth and duration of desaturations). Then, a Hill regression model was optimized using the number of apneic events per hour of recording as dependent variable. ICC of 0.99 and mean absolute error of 2.30 events/h

were obtained. An average diagnostic accuracy of 96.7% was reached using the common cut-offs for the disease.

### ***4.3. Oximetry and ensemble learning***

In order to improve the diagnostic performance, some authors recently focused on the combination of several classifiers, the so-called ensemble learning. Table 3 summarizes the main characteristics of studies using ensemble learning techniques to assist in OSAS diagnosis using oximetry.

Sánchez-Morillo et al. [41] optimized an ensemble of classifiers composed of decision trees (DTs), SVMs, and PNNs fed with statistical, spectral, and nonlinear features from oximetry. The classifier was aimed at categorizing patients into the four common severity groups (no-SASH, mild, moderate, and severe). A population composed of 115 patients with high pre-test probability of suffering from OSAS were analyzed. Diagnostic accuracy of 86.0% and 0.8 agreement were reported using leave-one-out cross-validation.

Hang et al. [42] also assessed an ensemble of binary SVMs in the context of OSAS detection from oximetry. In addition, feature selection by means of genetic algorithms (GAs) was used in order to obtain the most predictive features and to optimize the parameters of the ensemble. An ensemble composed of 10 SVM binary classifiers achieved the highest accuracy ( $90.37 \pm 0.71\%$ ) for severe OSAS, slightly outperforming the accuracy reached by single SVMs.

Similarly, Xie et al. [43] optimized an automated classifier based on data from oximetry and ECG in order to detect apneic events in real time. A total of 111 features from ECG both in the time and in the frequency domains, as well as 39 oximetric features including conventional oximetric indexes, statistics and nonlinear measures, were used. The authors reported a maximum accuracy of 86.6% using an ensemble of decision trees. However, sensitivity and specificity were

notably unbalanced. Lower imbalance was achieved using a classifier composed of 3 experts with subsequent majority voting. Nevertheless, overall accuracy was slightly lower and computational time increased significantly.

## **5. Oximetry-based applications for simplified detection and management of OSAS**

### ***5.1. Portable oximetry in OSAS patients with comorbidities and special risk groups***

In order to expedite diagnosis, researchers have assessed several screening approaches for OSAS based on portable monitoring. However, there is a lack of studies evaluating the effectiveness of unattended oximetry at patient's home in the presence of comorbidities. Some works have been carried out, particularly in stroke patients [44] and patients with heart failure [45] or arterial hypertension [46]; in the presence of morbid obesity [47] or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [23,48]; in patients remitted for surgery [49]; or in frail hospitalized elderly patients [50]. Table 4 summarizes the main characteristics of studies using oximetry to assist in OSAS diagnosis in patients with comorbidities.

OSAS is a common sleep-related breathing disorder in stroke patients, which is linked with decreased recovery as well as increased risk of mortality [44]. In this regard, Aaronson et al. [44] assessed the diagnostic accuracy of oximetry to detect OSAS in patients in stroke rehabilitation. An ODI4  $\geq 15$  events/h reached 77% sensitivity and 100% specificity in the prediction of an AHI  $\geq 15$  events/h. The authors reported that nocturnal oximetry alone is able to accurately diagnose moderate-to-severe OSAS in stroke patients.

In the study carried out by Ward et al. [45], conventional ODI3 from unattended portable monitoring was used for screening for OSAS in patients with heart failure. The authors individually assessed the diagnostic performance of the ODI3 from oximetry and the percent very low frequency increment (%VLF1) from HRV. It is noteworthy that HRV time series were measurable only in 45% of patients, while oximetry was valid in 99% of the population under

study. An ODI3 >7.5 desaturations/h achieved high sensitivity (97%) and negative predictive value (94%) to rule out the disease, although specificity (32%) and positive predictive value (53%) were poor. Overall, the diagnostic performance of ODI3 was high (0.92 AUC; 93% sensitivity and 73% specificity for a cut-off of >12.5). On the other hand, the diagnostic accuracy of %VLFI was extremely poor (0.50 AUC), achieving 58% sensitivity and 48% specificity for a cut-off of  $\geq 2.23$ .

Regarding arterial hypertension, the European Respiratory Society recommends screening for OSAS in hypertensive patients showing symptoms of sleep disorders [51]. In this way, Maricoto et al. [46] recently assess nocturnal oximetry in patients with uncontrolled hypertension. Rigorous criteria based on ODIs from oximetry were used to confirm (with 100% sensitivity) or discard (with 100% specificity) the disease in a sample of hypertensive patients. Then, ambulatory blood pressure monitoring was used to evaluate blood pressure control. The authors concluded that nocturnal portable pulse oximetry might be a good screening test for OSAS in patients with uncontrolled hypertension.

Malbois et al. [47] used oximetry alone as abbreviated screening test for OSAS in morbid obese patients before bariatric surgery. Focusing on severe OSAS patients (AHI  $\geq 30$  events/h), the authors reported 100% sensitivity and 93% specificity using the conventional ODI3 obtained via unsupervised polygraphy at home (type III portable monitoring). Similarly, Chung et al. [49] assessed ODI4 from portable pulse oximetry as predictor of the AHI in surgical patients. A total of 475 patients were involved in the study, showing an average BMI of  $31 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>. An ODI4  $\geq 5$ , 15, and 30 reached AUC of 0.908, 0.931, and 0.958 in the prediction of mild, moderate-to-severe, and severe OSAS, respectively. The authors concluded that high-resolution oximetry is a sensitive as well as specific tool to detect OSAS in patients referred for surgery. Nevertheless, obesity [47] and overweight [49] might influence the results in both studies.

Overnight oximetry has been also assessed as screening test for OSAS in the elderly. In the study by Mazière et al. [50], an automated variability index was derived from the nocturnal oximetric profile of 58 hospitalized patients older than 75 years old. An index greater than 0.51 reached perfect sensitivity (100%) for moderate-to-severe OSAS, whereas specificity was significantly lower (18.8%). Conventional ODI3 and ODI4 were more specific but less sensitive than the proposed variability index.

Scott et al. [23] carried out a retrospective study to test the usefulness of oximetry in patients with COPD. An earlobe portable pulse oximeter was assessed in the hospital to determine the presence or absence of OSAS (actual AHI  $\geq 15$  events/h) in 59 COPD patients. The study was aimed at developing general criteria for visual interpretation of the oximetric profile by non-expert personnel. Visual inspection of oximetry reached a sensitivity of 59% and a specificity of 60%, whereas the performance slightly increased up to 60% sensitivity and 63% specificity using the automated ODI4. The authors concluded that oximetry provided modest diagnostic performance in identifying moderate-to-severe OSAS in patients with moderate-to-severe COPD.

Similarly, Andrés et al. [48] recently assessed the effectiveness of oximetry as diagnostic tool for OSAS in the presence of COPD. The authors characterized overnight oximetry by means of statistical, spectral, and nonlinear measures, which fed a regression MLP ANN aimed at estimating the AHI. The proposed methodology was assessed both at home and in the laboratory and two independent validation datasets were analyzed: (i) COPD and (ii) non-COPD. The oximetry-based ANN reached similar ICC values between the estimated and actual AHI for the non-COPD and the COPD groups both in the hospital (0.937 vs. 0.936) and at home (0.731 vs. 0.788). Notably high diagnostic performance was reached in both settings, particularly for severe OSAS: 0.97 vs. 0.98 AUC in the hospital and 0.87 vs. 0.86 at home for non-COPD and COPD patients, respectively. The Authors concluded that oximetry could be used as a simplified screening test for moderate-to-severe OSAS regardless the presence of COPD.

## 5.2. Oximetry in clinical practice

Despite its theoretical usefulness as abbreviated screening test particularly for severe patients, few studies assess oximetry in clinical practice. In this regard, Epton et al. [52] recently found that general practitioners skilled in the diagnosis and management of sleep disordered breathing were able to improve the accuracy of referrals for subsequent specialized assessment and potential treatment. Studies assessing oximetry-based approaches to assist in OSAS diagnosis in clinical practice are summarized in Table 5.

Chai-Coetzer et al. [11] assessed an abbreviated two-stage screening test in a population attending primary care for any reason. Firstly, sleep questionnaires were used as screening stage for moderate-to-severe OSAS. Then, the ApneaLink was used to monitor oximetry and airflow at home in order to derive ODI3 and estimate the AHI. At-home PSG was used as reference standard. The two-stage model reached an overall diagnostic accuracy of 83%, as well as notably high NPV (96%) but poor PPV (56%). The screening ability of ODI3 from oximetry alone was higher than the AHI estimated using both oximetry and airflow. The authors concluded that the proposed protocol could potentially offer a cost-effective tool to manage OSAS and expedite diagnosis particularly in rural and remote regions. In a recent study, Chai-Coetzer et al. [53] analyzed the influence of abbreviated sleep studies on physician decision making and patient outcomes. Particularly, the authors compared scores from sleep-related questionnaires, CPAP compliance, and physician diagnostic confidence in patients referred to standard PSG *versus* patients referred to cardiorespiratory polygraphy and pulse oximetry. No statistically significant differences were found in patient outcomes when cardiorespiratory polygraphy was carried out. On the other hand, major evidences were obtained regarding potential diminished outcomes from patients using pulse oximetry. Less improvement in Epworth sleepiness scale, sleep apnea symptoms questionnaire, and CPAP use were reported, as well as lower physician diagnostic confidence.

Antic et al. [54] carried out a randomized study in tertiary centers aimed at assessing a simplified management protocol of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment at patient's home. Patients showing high probability of moderate-to-severe OSAS according to at-home overnight oximetry and reported symptoms ( $ODI_2 > 27$  events/h, snoring, and  $ESS > 8$ ) were randomly assigned to 2 models of care: 1) a simplified nurse-led model using at-home auto-adjusting CPAP; 2) a physician-lead model involving conventional PSG both to diagnose and to set the therapy optimal pressure of the device. The simplified nurse-led model showed non-inferior results compared to the conventional model while being less expensive. Similarly, Sharma et al. [55] assessed a simplified model in hospitalized obese patients at a tertiary academic center in order to expedite early treatment and assess survival in relation to adherence. In this study, an  $ODI_4 \geq 5$  desaturations/h predicted mild-to-severe OSAS with an AUC of 0.83, showing notably higher sensitivity (89%) than specificity (48%). Their results suggested that oximetry is a useful screening method to detect undiagnosed sleep disordered breathing in hospitalized obese patients.

### ***5.3. Comparative studies***

There are few studies comparing oximetry-based approaches with other simplified methods aimed at assisting in OSAS diagnosis. Recent approaches are summarized in Table 6. Rofail et al. [56] compared airflow from nasal cannula with oximetry, both recorded at patient's home during 3 consecutive nights. In-hospital PSG was the gold standard. The authors found that no significant differences exist between both simplified approaches in terms of diagnostic performance and that no improvement is obtained using both recordings jointly. On the other hand, it is noteworthy that a 3-night testing at home reached higher diagnostic accuracy than one night alone. In a study carried out by Ting et al. [57], a comparison among oximetry, airflow, and pulse rate variability signals simultaneously recorded was developed involving Taiwanese male drivers. Oximetry reached the best screening ability, particularly when actigraphy was used to estimate the total



sleep time. Similarly, Shih et al. [58] used overnight high-resolution oximetry as marker of OSAS in order to assess long-term cardiovascular risk in drivers.

Dawson et al. [59] developed a comparative study between ApneaLink and conventional oximetry alone using in-hospital PSG as gold standard. A small population was recruited and recordings showed several artifacts and signal loss. Similar AUC values were reached using ODI4 from oximetry (0.827) and ApneaLink (0.840). Therefore, the authors concluded that airflow from ApneaLink did not provide significant further information to oximetry in the context of adult OSAS.

#### ***5.4. Combination with complementary biomedical signals***

Data derived from nocturnal SpO<sub>2</sub> recordings and additional sleep-related signals have been jointly analyzed in order to improve diagnostic performance. Table 7 shows recent studies.

Barak-Shinar et al. [60] used SpO<sub>2</sub> and photoplethysmography (PPG) signals derived from in-hospital PSG in order to estimate the AHI. Sensitivity and specificity were both higher than 90% in the detection of mild and moderate-to-severe OSAS. Similarly, Yadollahi et al. [61] combined oximetry and tracheal sounds in order to detect individual apnea and hypopnea events and subsequently obtain an estimation of the AHI. Both signals were recorded during in-hospital PSG, which was considered the gold standard. The authors reported 84.6% sensitivity and 96.0% specificity for moderate-to-severe OSAS.

Recently, Li et al. [62] carried out a study aimed at assessing PPG from oximetry in OSAS diagnosis. The authors recorded the PPG signal of 49 patients in a hospital setting using portable monitoring simultaneously to PSG. Amplitude changes in the PPG signal were used to obtain the PPG-derived respiration waveform. Apneic events were quantified when changes in the PPG-based respiration were linked with oxygen desaturations. A respiratory events index was

quantified accordingly. The proposed index reached higher correlation with actual AHI from PSG, achieving 89.7% sensitivity and 90.0% specificity in the prediction of moderate OSAS. Lower performance and unbalanced sensitivity and specificity were reached for mild and severe cases.

Oximetric variables have been combined with cardiac information derived from the ECG [43,63,64]. Alternatively, pulse rate from peripheral PPG has been used mainly in children due to its lower intrusiveness [15]. Regarding adult OSAS, Henegan et al. [63] developed a prospective study (59 adult patients) combining ECG and oximetry (Holter-oximeter). Both signals were recorded in the hospital simultaneously to standard PSG. An AHI was automatically computed and compared with manual AHI from PSG, achieving 95.8% sensitivity and 100% specificity (LR+ >20) for mild OSAS. Automated and manual AHIs were significantly correlated. As previously discussed, Xie et al. [43] reported 86.6% accuracy using features from oximetry and ECG by means of ensemble learning methods.

Oximetry has been marginally used to detect the presence of central respiratory events. To achieve this goal, Abedi et al. [65] proposed to parameterize oximetry and thoracic effort by means of time-domain, frequency-domain, and nonlinear features. Genetic algorithms (GAs) were applied for feature selection while a SVM was used for classification. The authors reported 96.0% accuracy in a patient-oriented classification (normal vs. OSAS), while 87.8% accuracy was reached in the detection of obstructive and central apneas. The performance discerning between obstructive and central episodes increased using oximetry or respiratory effort individually (accuracy >90%) but unbalanced sensitivity and specificity was obtained.

### ***5.5. Oximetry as screening tool for pediatric OSAS***

As in the case of adult patients, in-hospital PSG is also the gold standard method for a definitive diagnosis of OSAS in children. However, limitations regarding accessibility and intrusiveness of PSG are even more significant in pediatric patients [66]. In this regard, recent

reports of major sleep/respiratory international societies [66,67] highlight the need for further research on screening tests for the disease, as well as the development of simplified tools able to increase accessibility to diagnostic resources. Standard PSG will be limited to complex cases where simplified techniques do not provide sufficiently high certainty or when conventional complex techniques are needed to set the treatment modality, e.g., non-invasive ventilation vs. surgery. In this context, oximetry has been also proposed as an appropriate technique due to its simplicity and readiness.

Overall, the amount of research on the usefulness of oximetry to assist in pediatric OSAS diagnosis is limited compared with adult OSAS. Conventional indexes such as ODIs have been predominantly assessed while the application of advanced signal processing and pattern recognition techniques increased during the last years. Studies assessing oximetry-based approaches to assist in pediatric OSAS diagnosis are summarized in Tables 8 and 9.

Velasco-Suarez et al. [68] reported that the presence of two or more clusters of desaturations  $\geq 4\%$  from baseline as well as desaturation events below 90% predicted childhood OSAS with 86.6% sensitivity and 98.9% specificity by visual inspection of nocturnal oximetric profiles. The authors concluded that visual analysis of oximetry is a simple and useful technique in the diagnosis and management of children showing clinical suspicion of OSAS secondary to adenotonsillar hypertrophy. Similarly, Van Eyck et al. [22] and Villa et al. [69] assessed the diagnostic performance of clusters of desaturations in the context of childhood OSAS. In [22], diagnostic accuracies ranging 68-78% were obtained using a cut-off point of 2 events/h for positive OSAS. In order to improve performance, Villa et al. [69] combined clusters of desaturations and clinical history, achieving 85.8% and 69.4% accuracies for cut-offs of 1 and 5 events/h, respectively.

The combination of children's symptoms with ODI also focused the interest of researchers in order to design a high-performance screening methodology for OSAS. Chang et al [70]

analyzed a population composed of 141 children in 2013. They found that increased ODI, witnessed apneas, mouth breathing, and restless sleep were correlated with AHI. The authors proposed an interesting scoring in order to manage the disease. Firstly, when apneas are observed, PSG is directly proposed to obtain definitive diagnosis and treatment. When no apneas are observed, mouth breathing (+1 point), restless sleep (+1 point) and oximetry ( $1 < \text{ODI} < 3$ : +1 point;  $\text{ODI} \geq 3$ : +2 points) are considered: (i) children with a score  $\leq 1$  are considered normal although should be monitored; (ii) children with a score equal to 2 are derived to PSG; (iii) children with a score  $\geq 3$  are considered OSAS-positive and referred to a specialist. Using this protocol, 84% positive predictive value was achieved.

Tsai et al. [71] also assessed conventional ODI as predictor of childhood OSAS. They retrospectively analyzed 146 habitually snoring children with suspicion of suffering from the disease. ODI4 significantly correlated with AHI (0.886;  $p < 0.001$ ). The best cut-off point for detecting at least mild OSAS ( $\text{AHI} \geq 1$ ) was  $\text{ODI4} \geq 2.05$  desaturations/h, which provided a significant screening ability for rule in the disease (98.1% PPV).

Recently, Jing-Ru et al. [72] assessed a pulse oximetry watch (POW) for diagnosing pediatric OSAS. A population composed of 32 children referred due to snoring were selected. PSG and portable oximetry were carried out simultaneously in the hospital. No significant differences between ODI4 from PSG and ODI4 from POW were found. For common cut-offs for mild ( $\text{AHI} \geq 1$ ), moderate ( $\text{AHI} \geq 5$ ), and severe ( $\text{AHI} \geq 10$ ) pediatric OSAS, ODI4 from portable oximetry showed poor performance, achieving  $\text{AUC} < 0.80$  and sensitivities below 65%. The best diagnostic ability was reached using a notably high cut-off of 20 events/h, obtaining 83.33% sensitivity, 92.31% specificity, and 0.929 AUC.

In order to increase accessibility and availability of diagnostic tools in pediatric OSAS, Garde et al. [15] developed the Phone Oximeter, which is a portable device integrating a pulse oximeter with a smartphone. The Phone Oximeter is able to record both oximetry and pulse rate

derived from the photoplethysmographic wave. The authors recruited a population composed of 146 children in order to assess its effectiveness for moderate-to-severe OSAS diagnosis ( $AHI \geq 5$  events/h). Using the Phone Oximeter in the hospital, the variability of  $SpO_2$  and the signal power at low frequencies were significantly higher ( $p < 0.01$ ) in children showing OSAS. In addition, the analysis of PRV showed a significant increase of sympathetic activity due to intermittent hypoxia in OSAS-positive children. Using oximetry alone, a linear discriminant model achieved balanced sensitivity and specificity (88.4% vs. 83.6%, respectively) as well as notably high negative predictive value (92.6%) and 0.82 AUC. Furthermore, the authors found that combining information from  $SpO_2$  and PRV, the model reached higher diagnostic ability (0.88 AUC). Cohen & De Chazal [73] also combined oximetry and information from heart rate. They analyzed unattended portable recordings of 288 children in order to detect and quantify individual apneic events. The authors reported 74.7% diagnostic accuracy in an event-based classification using time and frequency features from the ECG signal. The accuracy decreased up to 66.7% when oximetric features from the time domain were included in the model.

Last year, our own group carried out a study aimed at assessing automated analysis of at-home unattended oximetry in the context of childhood OSAS [28]. In this research, 50 children with high pre-test probability of OSAS underwent nocturnal respiratory polygraphy (RP) at home, whereas conventional in-hospital PSG was used as gold standard. Statistical, spectral, and nonlinear features were computed from oximetric recordings derived from unattended RP. A logistic regression model was optimized by means of GAs. Diagnostic accuracies of 85.5% (0.97AUC), 83.4% (0.96 AUC), and 82.8% (0.97 AUC) were reached using  $AHI \geq 1, 3,$  and 5 events/h as cut-offs for positive OSAS. The optimum LR model significantly outperformed manual AHI from RP for a cut-off of 1 event/h, whereas similar diagnostic performance was reached using the remaining cut-offs. Additionally, conventional ODI3 was significantly outperformed regardless the cut-off for pediatric OSAS. Gutiérrez-Tobal et al. [74] analyzed the same dataset in a previous study, where ODI3 was combined with spectral features from airflow,

both obtained during unattended RP at home. A LR model achieved 86.3% accuracy (0.947 AUC) using a cut-off of 3 events/h, significantly improving ODI3 and airflow alone.

Recently, Crespo et al. [32] investigated the dynamics of unsupervised oximetry in order to build high-performance predictors of pediatric OSAS. In this regard, MSE was used to characterize nonlinear patterns present in the oximetric profile caused by apneic events. A LR model composed of both entropy-based features and conventional oximetric indices automatically selected reached 83.5% accuracy (0.86 AUC).

Regarding the usefulness of novel signal processing techniques and their capability to provide complementary information to traditional approaches, a recent study carried out by Vaquerizo-Villar et al. [75] assessed bispectrum as an alternative to conventional PSD. Bispectrum is able to detect deviations from linearity, stationarity, and gaussianity, commonly present in biomedical signals. A multiclass MLP ANN fed with bispectral, PSD-derived, ODI3, and anthropometric variables reached high accuracies in the detection of moderate-to-severe (AHI  $\geq 5$  events/h: 81.3% accuracy) and severe (AHI  $\geq 10$  events/h: 85.3% accuracy) childhood OSAS.

In 2017, a multicenter international study led by our group and the University of Chicago prospectively analyzed the usefulness of oximetry as an abbreviated screening test for pediatric OSAS [76]. A total of 13 pediatric sleep laboratories were involved worldwide and 4,191 habitually snoring children were recruited. To our knowledge, this is the largest sample analyzed in this context. Oximetry was derived from in-hospital PSG and subsequently analyzed by means of a regression MLP ANN aimed at estimating the AHI. It is important to highlight that most studies focus on binary classification of children as having pediatric OSAS or not. On the contrary, this study provides an estimation of the AHI just using overnight oximetry. In addition, only two oximetric variables feed the ANN, ODI3 and the third-order moment in the frequency domain, thus becoming a really simple as well as accurate approach. High agreement with actual AHI from PSG was reported (0.785 ICC). The assessment of common AHI-based cutoffs revealed

an incremental diagnostic ability: 75.2% (0.788 AUC), 81.7% (0.854 AUC), and 90.2% (0.913 AUC) accuracy was reached for AHI  $\geq$ 1, 5, and 10 events/h, respectively.

### ***5.6. Oximetry portable monitoring by means of smartphones***

In order to increase accessibility to diagnosis, some authors have proposed to use smartphones. Nowadays, smartphones integrate several sensors able to record, store, and even analyze different biomedical signals, such as snoring or movements. Moreover, medical accessories have been developed to be connected to the smartphone via common integrated ports in order to acquire additional signals, such as ECG and oximetry. In this regard, Behar et al. [77] developed an application to screen for OSAS using a smartphone. The authors stated that snoring sounds (audio) and movements (actigraphy) could be recorded using built-in sensors, whereas oximetry may be potentially obtained using a portable commercial oximeter connected to the smartphone via Bluetooth. However, in this study, audio, actigraphy and photoplethysmography were recorded by means of polygraphy carried out at home. Multiscale entropy was used to parameterize audio and actigraphy, whereas the PPG signal was used to compute the ODI. In addition, clinical variables (BMI, age, neck size, and gender) were used. The App used a SVM-based classifier to screen for the disease, achieving 92.3% accuracy in the detection of moderate-to-severe OSAS *versus* being healthy or habitually snorer (mild OSAS patients were excluded).

The use of smartphones is also interesting in the context of pediatric OSAS in order to minimize the intrusiveness of conventional techniques for children. In this regard, the Phone Oximeter developed by Garde et al. [15] is able to obtain oximetric and pulse rate features from overnight recordings using a smartphone. The authors developed an application integrating a signal processing model that reached higher diagnostic ability in the detection of childhood OSAS. Nevertheless, recordings were obtained in the laboratory. Therefore, further validation of the whole system is needed at home.

## **6. Expert commentary**

OSAS is a very prevalent illness showing a heterogeneous symptom presentation, which ranges from low clinical suspicion to evident limitations in the quality of life. The main reasons for this variability relate to its potential association with major concomitant diseases, which include diabetes and a variety of cardiovascular pathologies. Current treatment modalities for OSAS have shown to be able to diminish most of the negative consequences of the disease. However, there is an important bottleneck concerning the availability and accessibility to diagnostic resources. In this context, the usefulness of pulse oximetry as a simplified test for OSAS arises. Significant scientific evidences have been reported concerning the high screening ability of oximetry, particularly when it is used with specific patient profiles [78]. Notwithstanding this consideration, well-known limitations exist, which merit further research.

Most of the studies evaluating the utility of pulse oximetry have been conducted involving subjects with moderate-to-high suspicion of OSAS. Consequently, its usefulness has to be assessed in more detail in mild cases. In addition, the high variability in the diagnostic performance of oximetry reported in these studies seems to corroborate the need for more specific research. In this sense, research lines such as those focused on the night-to-night variability, the influence of unattended signal acquisition on cost-effectiveness of OSAS diagnosis or the technical features of the recording devices should be addressed.

Regarding ambulatory sleep studies, single-channel approaches for sleep apnea detection mainly focus on the simplification of the diagnostic methodology in order to increase availability, decrease cost, minimize intrusiveness, and allow for screening testing at home. On the other hand, focusing on the use of oximetry alone, important limitations arise when comprehensive respiratory analyses are needed. Additional respiratory effort-based signals (thoracic and/or abdominal) would be needed to accurately discern among obstructive, central, and mixed apnea episodes. Similarly, there are medical conditions that could influence the performance of automated



decision-making systems based solely on oximetry, particularly the presence of concomitant respiratory diseases such as COPD or hypoventilation syndromes. In this regard, there is an increasing demand for further assessment of abbreviated screening tests for OSA detection in the presence of comorbidities [79,80]. Recent studies demonstrated the usefulness of automated analysis of oximetry in the detection of OSA in patients with COPD [48]. Nevertheless, further research is still needed to definitively validate single-channel oximetry as a reliable alternative to standard PSG in the screening of OSA in patients with special medical conditions.

Regarding the pulse oximeter setting, statistically significant differences in the results derived from different devices have been reported [14], most probably due to their technical specifications rather than to the detection algorithms used to compute oximetry indexes, such as ODIs [81]. In recent years, a number of new pulse oximeters have been launched. These novel devices include improved features, such as high resolution and sample frequency, as well as an enhanced output in artifact and low perfusion conditions [49,82]. However, very few studies have been devoted to the comparison of the performance among these new devices [14,15,49,58].

Other important issue to be noted is that there is no consensus regarding the definition and scoring of a desaturation event. It is also not clear which of the desaturation indexes (ODI3 or ODI4) is more helpful. While ODI3 may show higher correlation with AHI, ODI4 might show a stronger relation with arterial hypertension development. Hence, a gap is still present in the study of commonly used clinical parameters and their specific usefulness.

In recent years, researchers have focused on the evaluation of unattended oximetry in order to increase the accessibility to diagnosis. The usefulness of oximetry maximizes when the diagnostic test is conducted at home. It is clear that reproducing the same conditions in which patients sleep every night is the best way to test for sleep-related breathing disorders. However, many studies used in-laboratory techniques carried out in a different night as the gold standard, predominantly PSG. Therefore, the validation of portable oximetry at home against the reference

diagnostic method conducted in the same unattended setting simultaneously is another interesting research line that has not been properly addressed.

One of the latest advances in the assessment of pulse oximetry is the incorporation of novel automatic signal processing and machine learning techniques aimed at increasing accuracy and assisting in the automation of the diagnostic process. A significant number of studies have been published in the last 15 years not only in engineering and technical journals, but also in the framework of respiratory and sleep medicine. The implementation of signal processing and machine learning methods is a complex task. Nevertheless, the computational time is negligible once the algorithms have been developed. Most of these studies implement a common standardized methodological approach. Firstly, an initial feature extraction stage is conducted, in which oximetry-derived signals are exhaustively characterized. Then, a feature selection stage is (implicitly or explicitly) implemented to select the most relevant and complementary variables, which maximize the pattern-recognition ability of the information (oximetric features) obtained in the previous step [29]. Finally, these optimum features are used to train a given machine learning algorithm with ability to carry out a classification or a regression task. In the first case, the algorithm will categorize patients into predefined classes, assisting physicians in decision-making. Patients can be classified into OSAS-positive or OSAS-negative, if the algorithm was trained to predict the presence or absence of the disease (binary classification). It is also possible to determine the severity group, i.e. non-OSAS, mild, moderate, or severe classes, if the model was designed to provide a severity degree (multiclass classification). In the regression case, the aim is to estimate the AHI using oximetry alone. In addition, different cut-offs can be subsequently set to perform binary or multiclass classification.

In the context of AHI regression, it is widely known that the duration of desaturations does not correlate well with the actual duration of respiratory events. However, studies aimed at estimating the AHI using oximetry alone do not focus on the detection and quantification of every

single respiratory event. Machine learning algorithms, such as artificial neural networks, support vector machines, or regression trees, process input variables derived from the whole overnight oximetry profile (desaturation indexes, overall statistics, spectral and nonlinear measures) to optimize a model able to provide an accurate estimate of the actual AHI.

A proper use of automated signal processing and pattern recognition techniques can overcome the limitations of conventional ODI3 and ODI4 in the framework of simplified OSAS detection. Oximetric indices are known to achieve high specificity but lower sensitivity. On the other hand, machine learning approaches are able to reach notably higher sensitivity values while maintaining a balanced specificity. However, important precautions should be taken when training machine learning methods in order to obtain reliable models, particularly regarding the size of the training dataset. Similarly, independent validation procedures need to be implemented at every stage of the methodology, one for each degree-of-freedom (user-dependent parameter) during the design of the predictive models. In addition, most of the machine learning-based classification approaches tend to favor the class with the largest number of instances (subjects). Hence, balancing the proportion of subjects of each class during training may dramatically improve models performance.

Automated signal processing and pattern recognition of overnight oximetry signals can provide simple as well as accurate diagnostic tools alternative to standard PSG, leading to more timely treatment and potentially improved outcomes. However, it is important to highlight that there is still some discrepancy concerning the effectiveness of portable monitoring (and, particularly, pulse oximetry alone) as a single tool for OSAS detection. A recent study found no major changes in patient outcomes and physician confidence in the diagnoses when using cardiorespiratory polygraphy. Additionally, a significantly lower improvement in symptoms and CPAP compliance, as well as lower diagnostic confidence were reported when using pulse oximetry alone, primarily in milder cases [53]. Similarly, data supporting simplified monitoring

at home for the diagnosis of OSAS in children is currently insufficient. Recent reports [83,84] point out that overnight pulse oximetry is far from being a perfect screening tool for mild OSAS and specific subgroups of children. It should be noted that advanced signal processing algorithms, such as ensemble and deep learning techniques, could provide more reliable results and help to overcome oximetry drawbacks.

The results from studies analyzed in this review suggest that oximetry could be a cost-effective tool for OSAS screening in patients showing a high pretest probability for the disease. Nevertheless, exhaustive analyses are still needed to further assess unattended oximetry monitoring as a single diagnostic test for sleep apnea, particularly in the pediatric population and in especial groups with significant comorbidities, in order to overcome current limitations and improve the quality of care.

## **7. Five-year view**

In the following years, communication technologies and, particularly, health-related applications for smartphones will enable real implementation of unsupervised screening and monitoring of OSAS at home. In the near future, novel machine learning algorithms and big data analysis will change the detection and management of chronic diseases. In the context of OSAS, high-performance portable oximeters with high sampling frequency, amplitude resolution, memory storage, and battery life will contribute to provide continuous information on the patient's health status in order to enable personalized medicine.

Leading scientific societies in the context of sleep medicine currently demand further research focused on pediatric patients and subjects with comorbidities. Deep learning algorithms from big data analysis will contribute to identify such particular subpopulations where the diagnostic ability of oximetry could be maximized.

## **Key issues**

- Obstructive sleep apnea syndrome is a highly prevalent yet relatively underdiagnosed condition able to significantly decrease health and quality of life.
- Availability and accessibility to sleep laboratories is limited and the gold standard diagnostic method is complex, intrusive, and labor-intensive.
- Overnight oximetry has been extensively assessed as a simplified screening test for the disease due to its simplicity, availability, portability, and significant effectiveness.
- Conventional oxygen desaturation indexes reached moderate-to-high screening ability for ruling in severe obstructive sleep apnea, although there is still not a standardized definition of desaturation.
- Signal processing techniques are able to further characterize oximetry dynamics. Morphological and statistical features in the time domain, spectral features, and nonlinear measures have demonstrated significant combined relevancy.
- Automated pattern recognition techniques have been found to increase the diagnostic performance of oximetry. Conventional statistical modes, artificial neural networks, and more recently support vector machines and ensemble learning have provided incremental diagnostic ability.
- There are robust evidences regarding the validity of oximetry as screening test in a clinical setting. Nevertheless, further research is still needed to support oximetry monitoring at home as a single diagnostic test for sleep apnea, particularly in children and especial groups with significant comorbidities.

## References

Papers of particular significance are highlighted as “of interest” (\*) or “of considerable interest” (\*\*).

- [1] Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 177(9), 1006-1014 (2013).
- [2] Sharma S, Chowdhury A, Tang L, Willes L, Glynn B, Quan SF. Hospitalized patients at high risk for obstructive sleep apnea have more rapid response system events and intervention is associated with reduced events. *PLoS One.* 11(5), e0153790 (2016).
- [3] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* 34, 70-81 (2017).
- [4] Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 177(9), 1006-1014 (2013).
- [5] Ayas NT, Taylor CM, Laher I. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Cardiol.* 31(6), 599-605 (2016).
- [6] Walter RJ, Hagedorn SI, Lettieri CJ. Impact of diagnosing and treating obstructive sleep apnea on healthcare utilization. *Sleep Medicine.* 38, 73–77 (2017).
- [7] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd edition. American Academy of Sleep Medicine; Darien, IL (2014).
- [8] Lorenzi-Filho G, Gentaa PR, Drage LF. Are we missing obstructive sleep apnea diagnosis? *Rev. Port. Pneumol.* 23(2), 55-56 (2017).
- [9] Readline S. Screening for obstructive sleep apnea. Implications for the sleep health of the population. *JAMA.* 317(4), 368-370 (2017).
- [10] Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J. Clin. Sleep Med.* 7(5), 531-548 (2011).

- [11]Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, et al. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax*. 66(3), 213-219 (2011).
- [12]Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications*. 1st edition. American Academy of Sleep Medicine; Westchester, IL (2007).
- [13]Pretto JJ, Roebuck T, Beckert L, Hamilton G. Clinical use of pulse oximetry: Official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 9, 38-46 (2014).
- [14]Böhning N, Schultheiß B, Eilers S, Penzel T, Böhning W, Schmittendorf E. Comparability of pulse oximeters used in sleep medicine for the screening of OSA. *Physiol. Meas.* 31, 875-888 (2010).
- [15]**Garde A, Dehkordi P, Karlen W, Wensley D, Ansermino JM, Dumont GA. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™. *PLoS One*. 9, e112959 (2014).**
- \*\* This paper assesses a portable device integrating a pulse oximeter with a smartphone in the context of childhood OSAS. Blood oxygen saturation and pulse rate are automatically analyzed.
- [16]Vagedes J, Bialkowski A, Wiechers C, Poets CF, Dietz K. A conversion formula for comparing pulse oximeter desaturation rates obtained with different averaging times. *PLoS ONE* 9(1), e87280 (2014).
- [17]McClure C, Young JS, Fairchild K. Alarms, oxygen saturations, and SpO<sub>2</sub> averaging time in the NICU. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 9(4), 357-362 (2016).

- [18] Cross TJ, Keller-Ross M, Issa A, Wentz R, Taylor B, Johnson B. The impact of averaging window length on the “desaturation” indexes obtained via overnight pulse oximetry at high altitude. *SLEEP*. 38(8),1331–1334 (2015).
- [19] 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*. 8(5), 597-619 (2012).
- [20] Uddin MB, Chow CM, Su SW. Classification methods to detect sleep apnea in adults based on respiratory and oximetry signals: a systematic review. *Physiol. Meas.* 39(3), 03TR01 (2018).
- [21] Velasco-Suarez CT, Figueroa-Turienzo JM, Len F, Mansilla E. Pulse oximetry recording in children with adenotonsillar hypertrophy: usefulness in the diagnostic of obstructive sleep apnea syndrome. *Arch. Argent. Pediatr.* 111, 196e201 (2013).
- [22] Van Eyck A, Lambrechts C, Vanheeswijck L. The role of nocturnal pulse oximetry in the screening for obstructive sleep apnea in obese children and adolescents. *Sleep Med*. 16, 1409-1412 (2015).
- [23] Scott AS, Baltzan MA, Wolkove N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 21, 171-175 (2014).
- [24] Álvarez D, Cerezo-Hernández A, López-Muñiz G, et al. Usefulness of Artificial Neural Networks in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, *Sleep Apnea - Recent Updates*, Rijeka, Croacia: InTech, Editores: Mayank G. Vats. ISBN: 978-953-51-3055-0 (2017).
- [25] Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, Del Campo F. Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis. *Med Eng Phys*. 34(8), 1049-1057 (2012).



- [26] Jung DW, Hwang SH, Cho JG, et al. Real-Time Automatic Apneic Event Detection Using Nocturnal Pulse Oximetry. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* In press (2017).
- [27] Hang LW, Chen YF, Lin ChL. Frequency domain index of oxyhemoglobin saturation from pulse oximetry for obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J. Med. Biol. Eng.* 32(5), 343-348 (2012).
- [28] Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings. *J. Clin. Sleep Med.* 13(5), 693-702 (2017).
- [29] Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, et al. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of apnea diagnosis, *Int. J. Neural Syst.* 23(05), 1350020 (2013).
- [30] Crespo A, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, et al. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea *Sleep Breath.* In Press, (2018).
- [31] Marcos JV, Hornero R, Nabney R, Alvarez D, Gutiérrez-Tobal G, del Campo F. Regularity analysis of nocturnal oximetry recordings to assist in the diagnosis of sleep apnoea syndrome. *Med. Eng. Phys.* 38, 216-224 (2016).
- [32] Crespo A, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Multiscale Entropy Analysis of Unattended Oximetric Recordings to Assist in the Screening of Paediatric Sleep Apnoea at Home. *Entropy.* 19, 284 (2017).
- [33] Schlotthauer G, Di Persia LE, Larrateguy LD. Screening of obstructive sleep apnea with empirical mode decomposition of pulse oximetry. *Med. Eng. Phys.* 36, 1074-1080 (2014).
- [34] Almazaydeh L, Faezipour M, Elleithy KA. Neural network system for detection of obstructive sleep apnea through SpO<sub>2</sub> signal features. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications.* 3, 7-11 (2012).

- [35] Morillo DS, Gross N. Probabilistic neural network approach for the detection of SAHS from overnight pulse oximetry. *Med. Biol. Eng. Comput.* 51(3), 305-315 (2013).
- [36] Hang LW, Wang HL, Chen JH, et al. Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *BMC Pulm. Med.* 15, 24-37 (2015).
- [37] Huang S-H, Teng N-C, Wang K-J, Chen K-H, Lee H-C, Wang P-C. Use of oximetry as a screening tool for obstructive sleep apnea: a case study in Taiwan. *J Med. Sys.* 39, 29 (2015).
- [38] Department of Health and Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services. Continuous and bi-level positive airway pressure devices: complying with documentation and coverage requirements (2013).
- [39] **Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, Aboy M. Del Campo F. Automated prediction of the apnea-hypopnea index from nocturnal oximetry recordings. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 59, 141-149 (2012).**
- \*\* This paper assesses the diagnostic performance of a regression neural network aimed at estimating the apnea-hypopnea index using oximetry alone. Time, spectral, and nonlinear features from oximetric recordings fed the neural network.
- [40] Ebben MR and Krieger AC. Diagnostic accuracy of a mathematical mode to predict apnea-hypopnea index using night time pulse oximetry. *J. Biomed. Optics.* 21(3), 035006 (2016).
- [41] Sánchez-Morillo D, López-Gordo MA, León A. Novel multiclass classification for home-based diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. *Expert Systems with Applications.* 41, 1654-1662 (2014).
- [42] Hang LW, H-H Lin, JY Chiang, H-L Wang, Y-F Chen. Diagnosis of Severe Obstructive Sleep Apnea with Model Designed Using Genetic Algorithm and Ensemble Support Vector Machine. *Appl. Math.* 7(1S), 227S-336S (2013).
- [43] **Xie B, Minn H. Real-time sleep apnea detection by classifier combination. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 16, 469-477 (2012).**

\*\* This paper assesses several pattern recognition techniques for real-time sleep apnea detection. High performance is obtained using ensemble learning with statistical, time, and frequency features from oximetry and ECG.

[44] Aaronson JA, Van Bezeij T, Van den Aardweg JG, Van Bennekom CAM, Hofman WF. Diagnostic accuracy of nocturnal oximetry for detection of sleep apnea syndrome in stroke rehabilitation. *Stroke*. 43(9), 2491-2493 (2012).

[45] Ward NR, Cowie MR, Rosen SD, Roldao V, De Villa M. Utility of overnight pulse oximetry and heart rate variability analysis to screen for sleep-disordered breathing in chronic heart failure. *Thorax*. 67(11), 100-105 (2012).

[46] Maricoto T, Silva EAR, Damião P, Bastos JM. The OXIMAPA Study: Hypertension Control by ABPM and Association with Sleep Apnea Syndrome by Pulse Oximetry. *Acta Med. Port*. 30(2), 93-99 (2017).

[47] Malbois M, Giusti V, Suter M, Pellaton C, Vodoz J-F, Heinzer R. Oximetry alone versus portable polygraphy for sleep apnea screening before bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 20(3), 326-331 (2010).

[48] **Andrés-Blanco MA, Álvarez D, Crespo A, et al. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS ONE. 12(11), e0188094 (2017).**

\*\* A recent paper assessing the effectiveness of automated analysis of portable oximetry to detect sleep apnea in COPD patients. The apnea-hypopnea index estimated using a regression neural network fed with oximetric features is assessed in the hospital and at home.

[49] Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: a sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg*. 114(5), 993-1000 (2012).

[50] Mazière S, Pepin JL, Siyanko N, et al. Usefulness of oximetry for sleep apnea in frail hospitalized elderly. *JAMDA*. 15, 447e9-14 (2014).

- [51] Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur. Respir. J.* 41, 523-538 (2013).
- [52] **Epton MJ, Kelly PT, Shand BI, et al. Development and outcomes of a primary care-based sleep assessment service in Canterbury, New Zealand. *npj Primary Care Respiratory Medicine.* 27, 26 (2017).**
- \* A recent paper evaluating a community-based sleep assessment service carried out by general practitioners skilled in sleep disordered breathing. A protocol based on multi-disciplinary meeting and overnight oximetry is proposed.
- [53] Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, et al. Physician decision making and clinical outcomes with laboratory polysomnography or limited-channel sleep studies for obstructive sleep apnea. *Ann. Intern. Med.* 166, 332-340 (2017).
- [54] Antic NA, Buchan C, Esterman A, et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179(6), 501-508 (2009).
- [55] Sharma S, Mukhtar U, Kelly C, Mather P, Quan SF, Recognition and treatment of sleep disordered breathing in obese hospitalized patients may improve survival. The HoSMed database, *The American Journal of Medicine.* In press (2017).
- [56] Rofail LM, Wong KK, Unger G, Marks GB, Grunstein RR. Comparison between a single-channel nasal airflow device and oximetry for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 33(8), 1106-1114 (2010).
- [57] Ting H, Huang R-J, Lai C-H, et al. Evaluation of Candidate Measures for Home-Based Screening of Sleep Disordered Breathing in Taiwanese Bus Drivers. *Sensors.* 14, 8126-8149 (2014).
- [58] Shih T-S, Liou S-H. Utility of overnight pulse oximeter as a screening tool for sleep apnea to assess the 8-year risk of cardiovascular disease: Data from a large-scale bus driver cohort study. *International Journal of Cardiology.* 225, 206-212 (2016).

- [59] Dawson A, Loving RT, Gordon RM et al. Type III home sleep testing versus pulse oximetry: is the respiratory disturbance index better than the oxygen desaturation index to predict the apnoea-hypopnoea index measured during laboratory polysomnography? *BMJ Open*. 5, e007956 (2015).
- [60] Barak-Shinar D, Amos Y, Bogan RK. Sleep disordered breathing analysis in a general population using standard pulse oximeter signals. *Sleep Breath*. 17(3), 1109-1115 (2013).
- [61] Yadollahi A, Giannouli E, Moussavi Z. Sleep apnea monitoring and diagnosis based on pulse oximetry and tracheal sound signals. *Med. Biol. Eng. Comput*. 48, 1087-1097 (2010).
- [62] Li Y, Gao H, Ma Y. Evaluation of pulse oximeter derived photoplethysmographic signals for obstructive sleep apnea diagnosis. *Medicine*. 96, 18 (2017).
- [63] Heneghan C, Chua CP, Garvey JF, et al. A portable automated assessment tool for sleep apnea using a combined holter-oximeter. *SLEEP*. 31(10), 1432-1439 (2008).
- [64] Poupard L, Philippe C, Goldman MD, Sartne R, Mathieu M. Novel mathematical processing method of nocturnal oximetry for screening patients with suspected sleep apnoea syndrome. *Sleep Breath*. 16(2), 419-425 (2012).
- [65] **Abedi Z, Naghavi N, Rezaeitalab F. Detection and classification of sleep apnea using genetic algorithms and SVM-based classification of thoracic respiratory effort and oximetric signal features. *Computational Intelligence*. 33, 1005-1018 (2017).**
- \* This is a recent research aimed at assessing the joint analysis of overnight oximetry and respiratory effort recordings in order to develop improved screening test for OSAS. Both event- and patient-oriented classification is proposed using a SVM for classification.
- [66] Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 130, e714-755 (2012).
- [67] Kaditis AG, Alonso-Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur. Respir. J*. 47, 69-94 (2016).

- [68] Velasco-Suarez CT, Figueroa-Turienzo JM, Len F, Mansilla E. Pulse oximetry recording in children with adenotonsillar hypertrophy: usefulness in the diagnostic of obstructive sleep apnea syndrome. *Arch. Argent. Pediatr.* 111, 196e201 (2013).
- [69] Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, et al. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea syndrome in settings with limited resources. *JAMA. Otolaryngol. Neck Sur.* 141, 990-996 (2015).
- [70] Chang L, Wu J, Cao L. Combination of symptoms and oxygen desaturation index in predicting childhood obstructive sleep apnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77, 365-371 (2013).
- [71] Tsai CM, Kang CH, Su MC, et al. Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77, 1286-1290 (2013).
- [72] Jing-Ru M, Jing-Jing H, Qi C, Hai-Tao W, Kuan-Lin X, Yu-Tian Z. Value of pulse oximetry watch for diagnosing pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Acta Otolaryngologica.* 1-6 (2017).
- [73] Cohen G, de Chazal P Automated detection of sleep apnea in infants: A multi-modal approach. *Comput. Biol. Med.* 63, 118-123 (2015).
- [74] Gutiérrez-Tobal GC, Alonso-Álvarez ML, Álvarez D, Del Campo F, Terán-Santos J, Hornero R. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: Preliminary findings using automatic analysis of airflow and oximetry recordings obtained at patients' home. *Biomed. Signal Process. Control.* 18, 401-407 (2015).
- [75] Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, et al. Utility of bispectrum in the screening of pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome using oximetry recordings. *Comput. Meth. Prog. Biomed.* 156, 141-149 (2018).

[76] **Hornero R, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Nocturnal Oximetry-based Evaluation of Habitually Snoring Children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 196, 1591-1598 (2017).**

\*\* A recent multicenter study assessing overnight oximetry as a simplified screening tool for pediatric OSAS. To our knowledge, this is the study with the largest sample investigating automated pattern recognition of oximetric recordings in the context of sleep apnea in children.

[77] Behar J, Roebuck A, Shahid M, et al. SleepAp: An Automated Obstructive Sleep Apnoea Screening Application for Smartphones. *IEEE J Biomed. Health Inf.* 19(1), 325-331 (2015).

[78] Thurnheer R. Diagnostic approach to sleep-disordered breathing. *Expert Rev. Respir. Med.* 5(4), 573-589 (2011).

[79] Treptow E, Oliveira MG, Moreira GA, Togeiro S, Nery LE, Tufik S, Bittencourt L. Update on the use of portable monitoring system for the diagnosis of sleep apnea in specific population. *World J Respirol* 2015; 5(1): 17-27.

[80] Cooksey JA, Balachandran JS. Portable monitoring for the diagnosis of OSA. *Chest.* 2016; 149:1074-81.

[81] Ng Y, Joosten SA, Edwards BA, et al. Oxygen Desaturation Index Differs Significantly Between Types of Sleep Software. *J. Clin. Sleep Med.* 13(4), 599-605 (2017).

[82] Sharma S, Mather PJ, Chowdhury A, et al. Sleep overnight monitoring for apnea in patients hospitalized with heart failure (SOMA-HF Study). *J. Clin. Sleep Med.* 13(10), 1185-1190 (2017).

[83] Annelies Van Eyck & Stijn L. Verhulst. Improving the diagnosis of obstructive sleep apnea in children with nocturnal oximetry-based evaluations, *Expert Rev. Respir. Med.* In press (2018).

[84] Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, et al. American Academy of Sleep Medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children. *J. Clin. Sleep Med.* 13(10), 1199-1203 (2017).



## TABLES

**Table 1.** Summary of the studies using pattern recognition techniques for classification of suspected OSAS patients using overnight oximetry.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard (cut-off)	Aim	Variables involving oximetry	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Almazaydeh et al. (2012) [34]	93 recordings from 32 healthy volunteers and OSAS patients	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	Binary classification	Delta index, ODI3, CTM	MLP ANN	87.5	100	93.3
Morillo & Gross (2013) [35]	115 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 10$ events/h)	Binary classification	Time, frequency, stochastic, and nonlinear features	PPN	92.42	95.92	93.91
Álvarez et al. (2013) [29]	320 including healthy and suspected OSAS patients	In-lab PSG (AHI $\geq 10$ events/h)	Binary classification	Statistical moments in time and frequency, spectral and nonlinear	FLD + GAs LR + stepwise SVM + GAs	80.0 95.2 95.2	83.3 86.0 80.0	81.2 88.7 84.5
Hang et al. (2015) [36]	616 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5, 15, 30$ events/h)	4-class and binary classification	ODI2 and ODI4	SVM <sub>4-CLASS</sub> SVM (AHI $\geq 15$ ) SVM (AHI $\geq 30$ )	- 87.36 87.71	- 93.05 86.56	71.27 90.42 87.33
Huang <i>et al.</i> (2015) [37]	124 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	Binary classification	ODI4	DTs MLP ANN LVQ ANFIS	98.67 88.00 80.67 90.67	90.67 93.33 79.33 86.00	94.67 90.67 80.00 88.33

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; ANFIS: adaptive network-based fuzzy inference systems; ANN: artificial neural network; CTM: central tendency measure; DTs: decision trees; FLD: Fisher's linear discriminant; GAs: genetic algorithms; MLP: Multilayer perceptron; LR: logistic regression; LVQ: learning vector quantization; ODI2: oxygen desaturation index  $\geq 2\%$ ; ODI3: oxygen desaturation index  $\geq 3\%$ ; ODI4: oxygen desaturation index  $\geq 4\%$ ; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PPN: probabilistic neural network; PSG: polysomnography; Se: sensitivity; Sp: specificity; SVM: support vector machines.

**Table 2.** Summary of the studies using pattern recognition techniques for regression of the AHI using overnight oximetry.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard (cut-off)	Aim	Variables involving oximetry	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)	ICC
Marcos et al. (2012) [39]	240 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq$ 5 events/h)	AHI estimation (regression)	Statistical moments in time and frequency, spectral and nonlinear features	MLP <sub>REGRESSION</sub>	-	-	-	0.91
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 5	91.82	58.82	84.03	-
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 15	94.87	90.91	93.06	-
Ebben & Krieger (2016) [40]	1467 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq$ 5 events/h)	AHI estimation (regression)	ODI4	QR	-	-	-	0.88
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 5	90	90	91	-
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 15	82	96	91	-
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 30	76	98	95	-
Jung et al. (2017) [26]	455 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq$ 5 events/h)	AHI estimation (regression)	ODI from morphological-based heuristic rules	Hill regression	-	-	-	0.99
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 5	98.6	94.4	97.8	-
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 15	96.4	94.6	95.7	-
					AHI <sub>OX</sub> $\geq$ 30	97.1	96.5	96.7	-

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; AHI<sub>OX</sub>: estimated apnea-hypopnea index from oximetry; ANN: artificial neural network; ICC: intra-class correlation coefficient; MLP: Multilayer perceptron; ODI: oxygen desaturation index; ODI4: oxygen desaturation index  $\geq$ 4%; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PSG: polysomnography; QR: quadratic regression; Se: sensitivity; Sp: specificity.

**Table 3.** Summary of the studies using ensemble learning techniques to assist in OSAS diagnosis from overnight oximetry.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard (cut-off)	Aim	Variables involving oximetry	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Xie & Minn (2012) [43]	25 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq$ 5 events/h)	Binary classification	111 ECG-derived and 39 SpO <sub>2</sub> -derived features	Bagging.DT (SpO <sub>2</sub> )	63.73	92.40	85.43
					Bagging.DT (ECG)	45.49	92.96	81.41
					Boosting.DT (SpO <sub>2</sub> )	72.64	87.18	83.64
					Boosting.DT (ECG)	31.59	91.60	77.00
					Bagging.DT (SpO <sub>2</sub> +ECG)	65.64	93.35	86.60
				Boosting.DT (SpO <sub>2</sub> +ECG)	71.82	87.59	83.75	
Hang et al. (2013) [42]	566 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq$ 15, 30 events/h)	Binary classification	Anthropometric and demographic, symptoms, sleep and life quality scores	Ensemble SVMs:			
					- Moderate-to-severe OSAS	89.34	90.15	89.62
					- Severe OSAS	90.11	90.58	90.37
Sánchez-Morillo et al. (2014) [41]	115 patients with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq$ 5, 15, 30 events/h)	4-class (no-OSAS, mild, moderate, severe)	Statistical, spectral and nonlinear features	Ensemble (DT, SVM, PNN)	-	-	86.0
					- Non-OSAS	91.7	96.7	-
					- Mild	80.0	88.8	-
					- Moderate	73.1	94.4	-
					- Severe	86.7	95.3	-

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; DT: decision tree; ECG: electrocardiogram; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PPN: probabilistic neural network; PSG: polysomnography; Se: sensitivity; Sp: specificity; SpO<sub>2</sub>: blood oxygen saturation; SVM: support vector machines.

**Table 4.** Summary of the studies using oximetry to assist in OSAS diagnosis in patients with comorbidities and especial risk groups.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard	Aim	Variables from oximetry	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Malbois et al. (2010) [47]	68 obese patients before bariatric surgery regardless suspicion of OSAS	At-home RP	Binary classification (AHI $\geq$ 10, 30 events/h)	ODI3 and ODI4 from oximetry alone	ODI3, AHI $\geq$ 10	97	69	-
					ODI3, AHI $\geq$ 30	100	93	-
					ODI4, AHI $\geq$ 10	83	93	-
					ODI4, AHI $\geq$ 30	91	96	-
Ward et al. (2012) [45]	173 patients with congestive heart failure regardless suspicion of OSAS	Unattended PSG (either in-lab or at-home)	Binary classification (AHI $\geq$ 15 events/h)	ODI3 from portable oximetry	ODI3 $>$ 7.5 desaturations/h	97	32	-
Aaronson et al. (2012) [44]	56 stroke patients admitted to rehabilitation regardless suspicion of OSAS	In-hospital attended RP	Binary classification (AHI $\geq$ 15 events/h)	ODI4 from RP	ODI4 $>$ 15 desaturations/h	77	100	-
Chung et al. (2012) [49]	475 patients before surgery regardless suspicion of OSAS	At-home PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 15, 30 events/h)	ODI3 from portable oximetry alone	ODI3, AHI $\geq$ 5 ODI3, AHI $\geq$ 15 ODI4, AHI $\geq$ 30	96.3 70.0 76.0	67.3 92.5 97.2	87.0 84.0 93.7
Scott et al. (2014) [23]	59 COPD admitted for pulmonary rehabilitation regardless suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 15 events/h)	Visual inspection and ODI4 from in-lab portable oximetry	Manual visual inspection	59	60	-
					Automated ODI4	60	63	-
Mazière et al. (2014) [50]	58 hospitalized elders regardless suspicion of OSAS	In-hospital attended RP	Binary classification (AHI $\geq$ 15 events/h)	Variability index ODI3 ODI4 (automated)	Var. ind. $>$ 0.51	100	18.8	-
					Var. ind. $>$ 0.88	66.7	93.8	-
					ODI3 $\geq$ 15	69.1	93.8	-
					ODI4 $\geq$ 15	33.3	100	-
Andrés-Blanco et al. (2017) [48]	407 patients suspected of OSAS with and without COPD	In-hospital PSG	Regression of AHI, common cut-offs	Statistical, spectral, MLP ANN and nonlinear	AHI <sub>LAB</sub> $\geq$ 15			
					- Non-COPD	97.5	58.6	87.3
					- COPD	96.2	56.3	86.8
					AHI <sub>HOME</sub> $\geq$ 15			
					- Non-COPD	97.5	24.1	78.2
- COPD	86.5	37.5	75.0					

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; AHI<sub>HOME</sub>: estimated apnea-hypopnea index from at-home oximetry; AHI<sub>LAB</sub>: apnea-hypopnea index from PSG; ANN: artificial neural network; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; MLP: Multilayer perceptron; ODI3: oxygen desaturation index  $\geq$ 3%; ODI4: oxygen desaturation index  $\geq$ 4%; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PSG: polysomnography; RP: respiratory polygraphy; Se: sensitivity; Sp: specificity; Var. ind.: variability index.

**Table 5.** Summary of the studies assessing oximetry-based test for OSAS in the clinical practice.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard	Aim	Variables from oximetry	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Antic et al. (2009) [54]	195 patients with high risk of moderate-to-severe OSAS - 100 nurse model - 95 physician model	In-lab PSG (manual scoring of AHI)	Simplified CPAP management at home	ODI2	ODI2 >27 + nurse skilled in CPAP (auto-titrating at home) vs. ODI2 >27 + manual setting by specialist (in-lab)	-	-	-
Chai-Coetzer et al. (2011) [11]	157 selected patients (4:1 high-to-low risk rate according to BQ)	At-home PSG (manual scoring)	Binary classification (AHI ≥30 events/h)	ODI3 from ApneaLink (ODI3 <sub>AI</sub> )	OSA50 ≥5 + ODI3 <sub>AL</sub> ≥16	88	82	83
Sharma et al. (2017) [55]	592 OSAS positive from 5062 obese patients admitted to cardiology, internal medicine, family practice services	In-lab PSG (AHI ≥5 events/h)	Binary classification (AHI ≥5 events/h)	ODI4 from portable oximetry at home	ODI4 ≥5 ODI4 ≥10 ODI4 ≥15 ODI4 ≥20	89 74 65 55	48 78 90 94	- - - -

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; BQ: Berlin questionnaire; CPAP: continuous positive airway pressure; ODI2: oxygen desaturation index ≥2%; ODI3: oxygen desaturation index ≥3%; ODI3<sub>AI</sub>: estimated oxygen desaturation index ≥3% from ApneaLink; ODI4: oxygen desaturation index ≥4%; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; OSA50: sleep questionnaire; PSG: polysomnography; Se: sensitivity; Sp: specificity.

**Table 6.** Summary of the studies comparing overnight portable oximetry with additional simplified screening test for OSAS.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard	Aim	Simplified screening test	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)	AUC
Rofail et al. (2010) [56]	98 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 30 events/h)	At-home	ODI3 $\geq$ 5	77	89	-	-
				oximetry vs. at-home airflow	RDI <sub>AF</sub> $\geq$ 5	80	87	-	-
					ODI3 $\geq$ 30	90	85	-	-
					RDI <sub>AF</sub> $\geq$ 30	90	85	-	-
Ting et al. (2014) [57]	151 male bus drivers regardless suspicion for OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 15 events/h)	In-lab oximetry	ODI3 $\geq$ 4.6(AHI $\geq$ 5)	97	78	-	0.95
				+ actigraphy vs.	RDI $\geq$ 8.2(AHI $\geq$ 5)	82	63	-	0.79
				in-lab airflow	PRI7 $\geq$ 18.6(AHI $\geq$ 5)	81	63	-	0.76
				from ApneaLink	ODI3 $\geq$ 15.6(AHI $\geq$ 15)	91	87	-	0.94
				vs. in-lab HRV	RDI $\geq$ 14.8(AHI $\geq$ 15)	82	69	-	0.81
				PRI7 $\geq$ 22.0(AHI $\geq$ 15)	82	68	-	0.75	
Dawson et al. (2015) [59]	73 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5 events/h)	At-home	ODI4 <sub>OX</sub>	-	-	-	0.827
				oximetry alone	ODI4 <sub>AL</sub>	-	-	-	0.840
				vs. at-home ApneaLink	RDI <sub>AL</sub>	-	-	-	0.849

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; AUC: area under the receiver operating characteristics curve; HRV: heart rate variability; ODI3: oxygen desaturation index  $\geq$ 3%; ODI4<sub>AL</sub>: oxygen desaturation index  $\geq$ 4% from ApneaLink; ODI4<sub>OX</sub>: oxygen desaturation index  $\geq$ 4% from oximetry alone; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PRI7: pulse-raising index of increases  $\geq$ 7%; PSG: polysomnography; RDI: respiratory disturbance index; RDI<sub>AF</sub>: respiratory disturbance index from airflow; RDI<sub>AL</sub>: respiratory disturbance index from ApneaLink; Se: sensitivity; Sp: specificity.

**Table 7.** Summary of the studies analyzing overnight oximetry and additional biomedical recordings together in order to develop improved screening test for OSAS.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard	Aim	Biomedical recordings	Classification technique	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)	AUC
Heneghan et al. (2008) [63]	59 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 15 events/h)	Portable oximetry + ECG simultaneous to PSG	AHI <sub>OX-ECG</sub> $\geq$ 5	95.8	100	-	-
					AHI <sub>OX-ECG</sub> $\geq$ 15 (AHI <sub>PSG</sub> $\geq$ 15)	74.2	96.4	-	-
Yadollahi et al (2010) [61]	66 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 15 events/h)	Oximetry + tracheal sounds from PSG	AHI <sub>OX-TS</sub> $\geq$ 5 (AHI <sub>PSG</sub> $\geq$ 5)	74.3	82.4	-	0.87
					AHI <sub>OX-TS</sub> $\geq$ 15 (AHI <sub>PSG</sub> $\geq$ 15)	84.6	96.0	-	0.96
Barak-Shinar et al. (2013) [60]	140 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 15 events/h)	Oximetry + PPG from PSG	AHI <sub>OX-PPG</sub> $\geq$ 5 (AHI <sub>PSG</sub> $\geq$ 5)	97.03	97.44	-	-
					AHI <sub>OX-PPG</sub> $\geq$ 15 (AHI <sub>PSG</sub> $\geq$ 15)	94.44	96.51	-	-
Li et al. (2017) [62]	49 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification (AHI $\geq$ 5, 15, 30 events/h)	Portable oximetry + PPG simultaneous to PSG	RDI <sub>OX-PPG</sub> for group:				
					- $5 \leq$ AHI <sub>PSG</sub> < 15	95.3	50.0	-	0.849
					- $15 \leq$ AHI <sub>PSG</sub> < 30	89.7	90.0	-	0.888
- AHI <sub>PSG</sub> $\geq$ 30	68.8	97.0	-	0.936					
Abedi et al. (2017) [65]	54 patients with clinical suspicion of OSAS	In-hospital PSG	Binary classification	Oximetry + thoracic respiratory effort	SVM:				
					- Obs vs. cent	92.7	89.5	87.8	-
					- No-OSAS vs. OSAS	99.5	90.2	96.0	-
- Patient-based									

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; AHI<sub>PSG</sub>: apnea-hypopnea index from PSG; AHI<sub>OX-ECG</sub>: estimated apnea-hypopnea index from oximetry and ECG; AHI<sub>OX-PPG</sub>: estimated apnea-hypopnea index from oximetry and photoplethysmography; AHI<sub>OX-TS</sub>: estimated apnea-hypopnea index from oximetry and tracheal sounds; AUC: area under the receiver operating characteristics curve; Cent: central apneic events; ECG: electrocardiogram; Obs: obstructive apneic events; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PPG: photoplethysmography; PSG: polysomnography; RDI: respiratory disturbance index; RDI<sub>OX-PPG</sub>: respiratory disturbance index from oximetry and photoplethysmography; Se: sensitivity; Sp: specificity; SVM: support vector machines.

**Table 8.** Summary of the studies using visual or semi-automated analysis of overnight oximetry in the detection of pediatric OSAS.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard (cut-off)	Aim / Data	Technique	Classification approach	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Velasco-Suárez et al. (2013) [68]	167 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 1$ events/h)	Binary classification / In-lab oximetry	N° of clusters of desaturations $>2 + N^\circ$ drops below 90% $>1$	Visual inspection	86.6	98.9	93.4
Tsai et al. (2013) [71]	148 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ events/h)	Binary classification / In-lab oximetry	Manual ODI4	ODI4 $>2.05$ (AHI $\geq 1$ ) ODI4 $>3.50$ (AHI $\geq 5$ ) ODI4 $>4.15$ (AHI $\geq 10$ )	77.7	88.9	79.0
Van Eyck et al. (2015) [22]	130 obese children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 2$ events/h)	Binary classification / In-lab oximetry	Brouillette criteria Velasco criteria	Manual scoring of desaturations	58	88	78
Villa et al. (2015) [69]	268 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 1$ and 5 events/h)	Binary classification / In-lab oximetry	Clusters of deasturations and clinical history	Semi-automatic - AHI $\geq 1$ - AHI $\geq 5$	91.6	40.6	85.8
						40.6	97.9	69.4

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; ODI4: oxygen desaturation index  $\geq 4\%$ ; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PSG: polysomnography; Se: sensitivity; Sp: specificity.

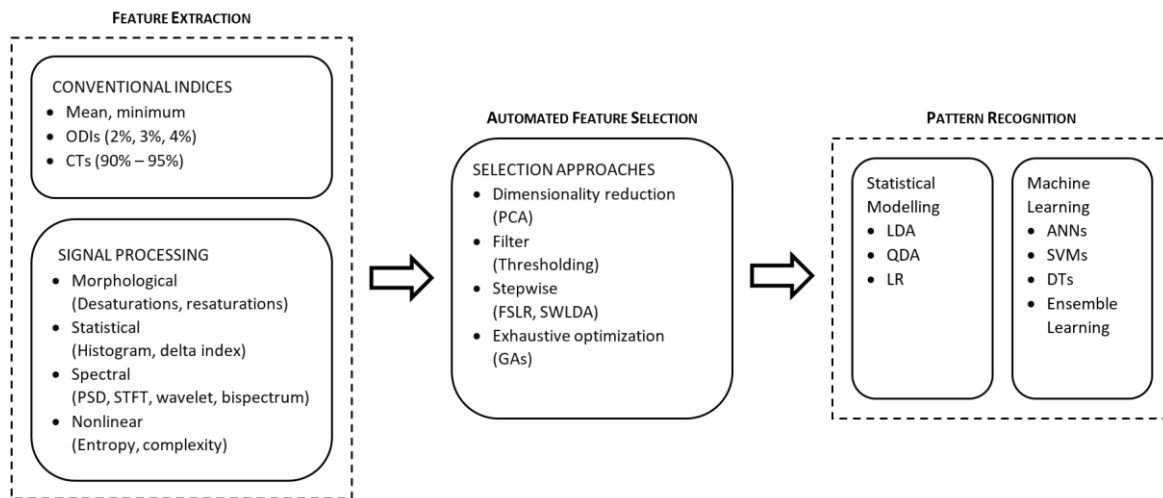


**Table 9.** Summary of the studies using automated analysis of overnight oximetry in the detection of pediatric OSAS.

Author (year)	Dataset (n)	Gold standard (cut-off)	Aim / Data	Technique	Classification approach	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Chang et al. (2013) [70]	141 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	Binary classif. / Questionnaires and oximetry	Presence of mouth breathing, restless sleep, ODI4	LR	60.0	86.0	71.6
Jing-Ru et al. (2017) [72]	32 habitually snoring children	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ events/h)	Binary classif. / Portable pulse oximetry watch (attended)	Automated ODI4	ODI4 >1 for cut-off AHI $\geq 1$ ODI4 >5 for cut-off AHI $\geq 5$ ODI4 >10 for cut-off AHI $\geq 10$	59.26 70.59 64.29	80.00 66.67 83.33	- - -
Garde et al. (2014) [15]	146 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 5$ events/h)	Binary classif. / Portable oximetry (attended)	Time and spectral: - SpO2 - SpO2 + PR	LDA	80.0 88.4	83.9 83.6	78.5 84.9
Álvarez et al. (2017) [28]	50 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 3, 5$ events/h)	Binary classif. / Port. oximetry from at-home RP	Statistical, spectral and nonlinear features	LR (AHI $\geq 1$ ) LR (AHI $\geq 3$ ) LR (AHI $\geq 5$ )	89.6 82.9 82.2	71.5 84.4 83.6	85.5 83.4 82.8
Gutiérrez-Tobal et al. (2015) [74]	50 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 3$ events/h)	Binary classif. / Airflow + SpO <sub>2</sub> from at-home RP	Spectral features from airflow + ODI3	LR	85.9	87.4	86.3
Crespo et al. (2017) [32]	50 children with suspected OSAS	In-lab PSG (AHI $\geq 3$ events/h)	Binary classif. / Port. oximetry from at-home RP	Nonlinear features and conventional oximetric indices	LR	84.5	83.0	83.5
Vaquerizo-Villar et al. (2017) [75]	298 habitually snoring children	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ events/h)	Multiclass classif. / In-lab oximetry	Bispectrum, PSD, ODI3, age, sex, BMI	3-class MLP: - AHI $\geq 5$ - AHI $\geq 10$	61.8 60.0	97.6 94.5	81.3 85.3
Hornero et al. (2017) [76]	4191 habitually snoring children	In-lab PSG (AHI $\geq 1, 5, 10$ events/h)	Estimation AHI / In-lab oximetry	Statistical, spectral, nonlinear features, and ODI3	MLP ANN: - AHI $\geq 1$ - AHI $\geq 5$ - AHI $\geq 10$	84.0 68.2 68.7	53.2 87.2 94.1	75.2 81.7 90.2
Cohen & De Chazal (2015) [73]	288 infants (<27 weeks) healthy and suspected OSAS	At-home PSG (event-based classification)	Portable pulse oximetry + ECG (unattended)	T/F feat. ECG T/F feat. ECG + T feat. Oximetry	Linear discriminant	39.6 58.1	76.4 67.0	74.7 66.7

Acc: accuracy; AHI: apnea-hypopnea index; ANN: artificial neural network; BMI: body mass index; ECG: electrocardiogram; LDA: linear discriminant analysis; MLP: Multilayer perceptron; LR: logistic regression; ODI3: oxygen desaturation index  $\geq 3\%$ ; ODI4: oxygen desaturation index  $\geq 4\%$ ; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; PR: pulse rate from oximetry; PSD: power spectral density; PSG: polysomnography; RP: respiratory polygraphy; Se: sensitivity; Sp: specificity; SpO<sub>2</sub>: blood oxygen saturation from oximetry; T feat.: time domain features; T/F feat.: features from time and frequency domains.

## Figure legends



**Figure 1.** Common stages of automated signal processing and pattern recognition approaches applied to oximetry in the context of OSAS detection.

ANNs: artificial neural networks; CTs: cumulative times; DTs: decision trees; FSLR: forward stepwise logistic regression; GAs: genetic algorithms; LDA: linear discriminant analysis; LR: logistic regression; ODIs: oxygen desaturation indices; PCA: principal component analysis; PSD: power spectral density; QDA: quadratic discriminant analysis; STFT: short-time Fourier transform; SVM: support vector machines; SWLDA: stepwise linear discriminant analysis.

## BOXES

### **Box 1. Utilities and main technical features of pulse oximetry.**

#### **Areas of application**

- Adult and pediatric
- Diagnosis / screening
- Monitoring / treatment

#### **Technical features of commercial recording devices**

- Portability
- Battery life
- Sampling frequency (Portable: 1 Hz; In-lab: 10-25 Hz)
- Resolution (normal: 1%; high-resolution: 0.1%)
- Averaging time (recommended: <3 seconds)
- Memory storage: instant measures vs. long-term recordings

#### **Settings**

- In-hospital (supervised)
- At-home (unsupervised)

Hz: hertz (samples per second).

**Box 2. Output (objective function) of pattern recognition techniques in the framework of OSAS detection.**

**Binary classification**

- OSAS-negative vs. OSAS-positive
- Single severity-class (mild, moderate, or severe)

**Multiclass classification**

- Severity groups (non-OSAS, mild, moderate, severe)

**Regression**

- AHI estimation

AHI: apnea-hypopnea index; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome.

## 5. RESUMEN DE RESULTADOS

### 5.1 Modelos automáticos de ayuda al diagnóstico basados en la oximetría hospitalaria

En el estudio desarrollado por Crespo *et al* [161] se extrajeron 17 características de cada registro de SpO<sub>2</sub>, utilizando el algoritmo FCBF para la búsqueda de las más relevantes a la vez que menos redundantes entre sí (Tabla 4). Posteriormente, se analizó el rendimiento diagnóstico de tres clasificadores binarios automáticos: LDA, QDA y RL. La efectividad de cada modelo automático fue evaluada empleando los tres puntos de corte más comúnmente aplicados al IAH de la PSG para el diagnóstico de SAHOS infantil: 1, 3 y 5 eventos/hora. La Tabla 5 muestra las métricas de capacidad diagnóstica de los modelos analizados. El mayor rendimiento diagnóstico como metodología de *screening* se ha obtenido para un punto de corte de 1 evento/h (SAHOS leve-a-severo). De los 3 modelos, la RL alcanzó el valor más elevado de precisión (Acc 84.3%, IC95% 76.8-91.5%) y un AUC de 0.89 (IC95% 0.83-0.94), aunque con un par sensibilidad-especificidad desbalanceado (Se 93.9%, Sp 37.8%).

**Tabla 4.** Características óptimas seleccionadas automáticamente mediante FCBF bajo un procedimiento de *bootstrapping* y valores medianos para cada una de ellas en cada grupo (patológico vs. no patológico) empleando los umbrales de diagnóstico típicos del SAHOS.

Características óptimas	No. veces seleccionada	IAH $\geq 1$ eventos/h		IAH $\geq 3$ eventos/h		IAH $\geq 5$ eventos/h	
		SAHOS negativo	SAHOS positivo	SAHOS negativo	SAHOS positivo	SAHOS negativo	SAHOS positivo
<i>MIt</i>	950	97.7 [1.1]	97.3 [1.9]	97.7 [1.1]	96.9 [1.9]	97.7 [1.2]	96.7 [1.8]
<i>M4t</i>	921	2.83 [2.76]	2.18 [1.70]	2.23 [1.93]	2.21 [1.72]	2.24 [1.76]	2.17 [2.06]
<i>PA</i>	966	4.03 [2.45]	8.55 [15.09]	4.90 [3.38]	11.38 [19.27]	5.49 [4.06]	18.02 [29.78]
<i>Pr</i>	981	0.17 [0.05]	0.18 [0.07]	0.17 [0.06]	0.19 [0.08]	0.17 [0.06]	0.20 [0.07]
<i>SampEn</i> ( $\times 10^{-3}$ )	994	2.44 [0.99]	4.06 [2.99]	2.74 [1.29]	4.84 [2.88]	2.86 [1.55]	5.19 [4.24]
<i>ID3</i>	1000	0.49 [1.36]	4.24 [7.99]	1.34 [2.14]	7.68 [10.33]	1.82 [2.76]	9.22 [12.86]

Los datos se proporcionan en términos de mediana y IQR.

IAH: índice de apnea-hipopnea; *MIt*: valor medio de la señal nocturna de SpO<sub>2</sub> en el dominio del tiempo; *M4t*: kurtosis de la señal nocturna de SpO<sub>2</sub> en el dominio del tiempo; *ODI3*: índice de desaturación de oxígeno del 3%; *PA*: amplitud de pico en la banda de frecuencias de interés; *Pr*: potencia relativa en la banda de frecuencias de interés; SAHOS: síndrome de apnea hipopnea obstructivo del sueño; SAHOS negativo: grupo SAHOS negativo (no patológico); SAHOS positivo: grupo SAHOS positivo (patológico); *SampEn*: entropía muestral.

De manera similar, para un IAH de 3 eventos/h, el modelo RL alcanzó una Acc del 77.7% (IC95% 68.5-85.5). Finalmente, utilizando un punto de corte de 5 eventos/h (SAHOS moderado-a-severo) tanto el modelo RL como el QDA alcanzaron de forma semejante elevadas precisiones diagnósticas, con valores de Acc del 82.7% (IC95% 75.0-89.6%) y del 82.1% (IC95% 73.8-89.5%), respectivamente. Es interesante señalar que el modelo QDA alcanzó valores de PPV superiores al 90% independientemente del punto de corte, destacando para un umbral diagnóstico de 1 evento/h, con un PPV igual a 96.5% (IC95% 90.3– 100%), un LR+ de 8.77 (IC95% 4.53-14.80) y una AUC de 0.91 (IC95%, 0.85-0.96).

Analizando el rendimiento diagnóstico del ID3, se observó un desbalanceo significativo entre sensibilidad y especificidad para todos los puntos de corte clínicos bajo estudio ( $\geq 1$ , 3 y 5 desaturaciones/h de registro), con un mayor valor de especificidad (Sp 100%), comportamiento descrito comúnmente en la literatura. La Figura 2 muestra las curvas ROC derivadas del proceso de *bootstrapping* para cada uno de los modelos automáticos óptimos y el ID3, empleando los umbrales de SAHOS pediátrico bajo estudio. Es destacable que el modelo QDA alcanzó el valor más elevado de AUC (0.91, IC95% 0.86-0.96) para el punto de corte clínico más restrictivo de SAHOS (IAH  $\geq 1$  evento/h). Para un punto de corte de 3 eventos/h, ambos modelos (RL e ID3) mostraban el mismo valor de AUC (0.88). Para un punto de corte de 5 eventos/h (SAHOS moderado-severo), el modelo RL alcanzó el mayor rendimiento en términos de AUC (0.89, IC95%, 0.84-0.94), aunque similar al mostrado por QDA (AUC 0.88, IC95% 0.83-0.94) y al de ID3 (AUC 0.87, IC95%

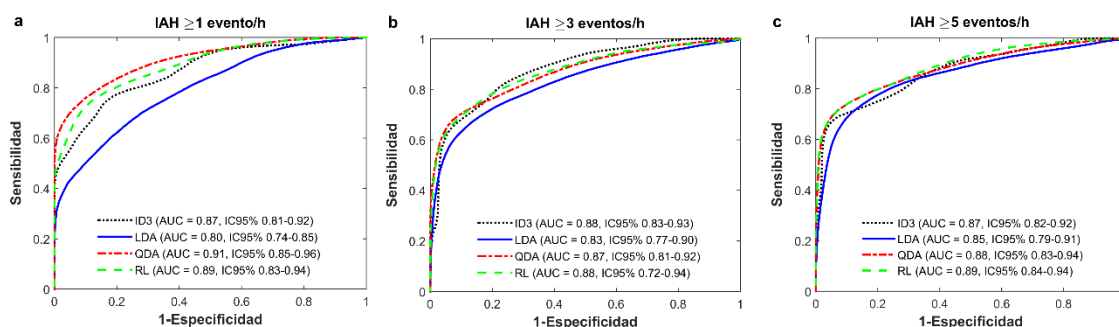
0.82-0.92). Por último, también se realizó un análisis estadístico para evaluar las diferencias entre las curvas ROC de los cuatro modelos de clasificación. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre el modelo LDA y el resto de clasificadores (QDA, RL y ID3) para un punto de corte de diagnóstico clínico de SAHOS de 1 evento/h. Para el resto de puntos de corte (3 y 5 eventos/h) no se observaron diferencias significativas.

**Tabla 5.** Métricas de rendimiento diagnóstico para cada modelo óptimo de clasificación binaria y el ID3 convencional, para cada punto de corte de diagnóstico de SAHOS infantil.

Punto de corte de SAHOS IAH $\geq 1$ evento/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
<b>LDA</b>	70.2 (54.0, 84.6)	63.0 (31.7, 96.7)	90.5 (81.8, 99.1)	30.3 (16.1, 46.2)	2.31 (1.15, 6.23)	0.51 (0.28, 0.97)	69.0 (57.5, 9.1)
<b>QDA</b>	61.3 (47.6, 76.0)	88.6 (69.6, 100)	96.5 (90.3, 100)	32.0 (19.4, 45.7)	8.77 (4.53, 14.80)	0.45 (0.29, 0.61)	65.8 (55.1, 76.8)
<b>RL</b>	93.9 (84.8, 99.8)	37.8 (10.3, 67.1)	88.1 (81.3, 94.5)	59.0 (28.9, 96.2)	1.62 (1.06, 2.78)	0.18 (0.01, 0.55)	84.3 (76.8, 91.5)
<b>ID3 <math>\geq 1</math></b>	9.7 (3.4, 17.4)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	18.5 (11.6, 25.6)	N.D. <sup>†</sup> (-)	0.90 (0.83, 0.97)	25.1 (17.0, 33.8)
Punto de corte de SAHOS IAH $\geq 3$ eventos/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
<b>LDA</b>	59.4 (45.4, 73.7)	88.2 (70.1, 99.5)	86.6 (71.2, 99.3)	63.9 (52.3, 75.6)	7.53 (2.20, 28.15)	0.46 (0.30, 0.64)	72.3 (62.6, 81.4)
<b>QDA</b>	57.5 (41.8, 73.3)	93.8 (83.9, 100)	92.3 (81.6, 100)	64.3 (52.8, 75.9)	15.00 (4.65, 33.07)	0.45 (0.30, 0.62)	73.8 (64.3, 82.7)
<b>RL</b>	74.6 (59.8, 89.4)	81.7 (57.4, 95.5)	83.9 (68.0, 95.2)	72.5 (59.4, 85.2)	5.18 (1.97, 14.24)	0.31 (0.16, 0.48)	77.7 (68.5, 85.5)
<b>ID3 <math>\geq 3</math></b>	4.9 (0.8, 12.2)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	46.1 (36.7, 55.1)	N.D. <sup>†</sup> (-)	0.95 (0.88, 0.99)	47.6 (38.0, 56.5)
Punto de corte de SAHOS IAH $\geq 5$ eventos/h							
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)
<b>LDA</b>	63.7 (48.1, 79.1)	90.1 (77.6, 99.3)	82.0 (64.3, 98.3)	78.6 (68.5, 87.6)	8.61 (3.02, 26.99)	0.40 (0.23, 0.58)	79.4 (70.9, 87.4)
<b>QDA</b>	62.3 (46.5, 77.9)	95.5 (87.3, 100)	90.8 (76.3, 100)	78.9 (69.0, 87.8)	19.83 (6.44, 46.42)	0.40 (0.24, 0.57)	82.1 (73.8, 89.5)
<b>RL</b>	70.0 (55.1, 84.1)	91.4 (80.3, 99.3)	85.1 (70.1, 98.4)	81.9 (72.3, 90.5)	10.60 (3.89, 30.85)	0.33 (0.18, 0.49)	82.7 (75.0, 89.6)
<b>ID3 <math>\geq 5</math></b>	2.9 (0.0, 10.8)	100 (100, 100)	100 (100, 100)	60.3 (51.2, 69.1)	N.D. <sup>†</sup> (-)	0.97 (0.89, 1.00)	60.8 (51.6, 69.6)

Los datos se presentan en forma de media e intervalo de confianza del 95%, derivados de un procedimiento de *bootstrap* de 1000 iteraciones. <sup>†</sup>N.D.: no definido debido a división por cero.

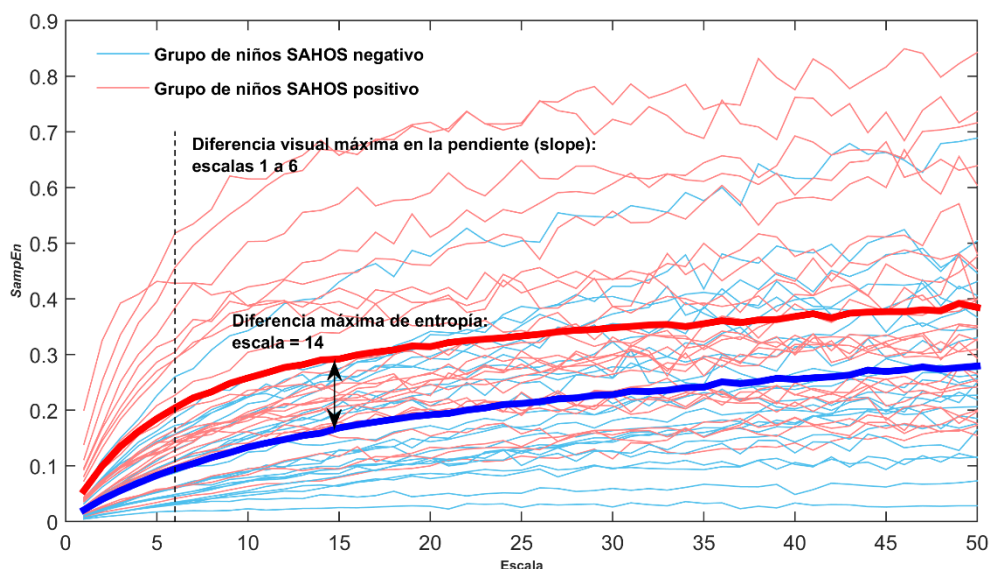
Acc: precisión; IAH: índice de apnea-hipopnea; ID3: índice de desaturación del 3%; LDA: análisis discriminante lineal; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; NPV: valor predictivo negativo; PPV: valor predictivo positivo; QDA: análisis discriminante cuadrático; RL: regresión logística; SAHOS: síndrome de apnea hipopnea obstructivo del sueño; Se: sensibilidad; Sp: especificidad.



**Figura 2.** Curvas ROC derivadas de un procedimiento de *bootstrapping* para cada modelo automático óptimo de clasificación binaria procedente de la oximetría nocturna y para el ID3, empleando los puntos de corte típicos del SAHOS infantil: a)  $IAH \geq 1$  evento/h; b)  $IAH \geq 3$  eventos/h; c)  $IAH \geq 5$  eventos/h.

## 5.2 Modelos automáticos de ayuda al diagnóstico basados en nuevas métricas no lineales de la oximetría en domicilio

En el estudio realizado por Crespo *et al* [162] la señal de oximetría se caracterizó mediante la MSE y los índices de oximetría convencionales. En la Figura 3 se observa que los niños con SAHOS presentaban una mayor complejidad (curvas promedio de la MSE con valores más elevados para todas las escalas) en el perfil nocturno de oximetría con respecto a los niños sin SAHOS debido a las desaturaciones causadas por los eventos respiratorios.



**Figura 3.** Curvas MSE para cada registro de oximetría nocturna de la población bajo estudio. Se muestran las curvas MSE promedio para los grupos SAHOS negativo (azul) y SAHOS positivo (rojo).



La Tabla 6, que muestra los valores medianos para cada parámetro derivado de la curva MSE, corrobora este comportamiento. Individualmente, la mayor parte de las características bajo estudio mostraron un par sensibilidad-especificidad balanceado, así como una moderada precisión diagnóstica, como se recoge en las Tablas 7 y 8.

**Tabla 6.** Análisis descriptivo (mediana y rango intercuartil) de cada característica derivada de la curva MSE para cada grupo diagnóstico bajo estudio.

Características MSE	SAHOS negativo	SAHOS positivo	p-valor
<i>Slp<sub>1-2</sub></i>	0.015 [0.017]	0.031 [0.041]	<<0.05
<i>Slp<sub>1-3</sub></i>	0.028 [0.031]	0.057 [0.070]	<<0.05
<i>Slp<sub>1-4</sub></i>	0.038 [0.044]	0.079 [0.094]	<<0.05
<i>Slp<sub>1-5</sub></i>	0.049 [0.059]	0.096 [0.111]	<<0.05
<i>Slp<sub>1-6</sub></i>	0.058 [0.073]	0.110 [0.128]	<0.05
<i>SE<sub>1</sub></i>	0.016 [0.019]	0.039 [0.055]	<<0.05
<i>SE<sub>2</sub></i>	0.032 [0.036]	0.071 [0.097]	<<0.05
<i>SE<sub>3</sub></i>	0.045 [0.050]	0.097 [0.126]	<<0.05
<i>SE<sub>4</sub></i>	0.055 [0.063]	0.118 [0.149]	<<0.05
<i>SE<sub>5</sub></i>	0.067 [0.078]	0.135 [0.166]	<<0.05
<i>SE<sub>6</sub></i>	0.075 [0.092]	0.147 [0.175]	<<0.05
<i>SE<sub>max</sub></i>	0.129 [0.147]	0.229 [0.216]	<0.05
<i>Ar<sub>1-2</sub></i>	0.048 [0.055]	0.110 [0.152]	<<0.05
<i>Ar<sub>1-4</sub></i>	0.151 [0.168]	0.324 [0.427]	<<0.05
<i>Ar<sub>1-6</sub></i>	0.292 [0.338]	0.599 [0.767]	<<0.05
<i>Ar<sub>1-max</sub></i>	1.164 [1.382]	2.114 [2.463]	<<0.05
<i>τ<sub>max</sub></i>	48.000 [3.500]	48.000 [5.000]	N.S.

Los datos se proporcionan en términos de mediana y IQR. N.S.: no significativo.

*Ar<sub>1-max</sub>*: área encerrada bajo la curva MSE entre la escala  $\tau = 1$  y la escala que maximiza el margen entre las curvas MSE de los grupos de estudio; *Ar<sub>1-x</sub>*: área encerrada bajo la curva MSE entre la escala  $\tau = 1$  y la escala  $\tau = x$ ; MSE: entropía multiescala; SAHOS: síndrome de apnea hipopnea obstructivo del sueño; SAHOS negativo: grupo SAHOS negative (no patológico); SAHOS positivo: grupo SAHOS positive (patológico); *SE<sub>max</sub>*: valor de entropía muestral en la escala que maximiza el margen entre curvas MSE de los grupos bajo estudio; *SE<sub>x</sub>*: valor de entropía muestral en la escala  $\tau = x$ ; *Slp<sub>1-x</sub>*: pendiente de la curva MSE entre la escala  $\tau = 1$  y la escala  $\tau = x$ ; *τ<sub>max</sub>*: escala para la que se alcanza el valor de entropía máximo.

**Tabla 7.** Rendimiento diagnóstico de los índices clásicos de oximetría.

	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>ID3</b>	71.9 (44.9, 97.6)	77.6 (40.7, 100)	79.7 (55.1, 100)	72.6 (49.7, 97.3)	3.97 (1.50, 11.20)	0.36 (0.03, 0.70)	74.5 (58.5, 88.9)	0.85 (0.70, 0.97)
<b>Sat<sub>MIN</sub></b>	54.2 (20.3, 97.8)	64.2 (21.2, 98.2)	64.8 (34.7, 97.3)	58.4 (30.8, 96.1)	1.96 (0.72, 5.62)	0.72 (0.05, 1.44)	58.8 (42.9, 73.6)	0.62 (0.51, 0.79)
<b>Sat<sub>AVG</sub></b>	69.4 (34.2, 96.7)	66.8 (39.5, 95.9)	69.8 (45.1, 95.6)	68.1 (42.1, 96.0)	2.41 (1.07, 5.40)	0.46 (0.05, 0.94)	68.1 (49.9, 82.9)	0.70 (0.52, 0.88)
<b>CT95</b>	66.8 (34.2, 96.3)	69.3 (35.9, 98.6)	72.0 (48.3, 98.2)	66.4 (42.3, 95.4)	2.63 (1.14, 8.02)	0.49 (0.06, 0.97)	67.8 (52.3, 83.0)	0.75 (0.57, 0.92)

Los datos se presentan en forma de media e intervalo de confianza del 95%, derivados de un procedimiento de *bootstrap* de 1000 iteraciones.

Acc: precisión; AUC: área bajo la curva ROC; CT95: porcentaje de tiempo con valores de SpO<sub>2</sub> por debajo del 95%; ID3: índice de desaturación de oxígeno del 3%; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; NPV: valor predictivo negativo; PPV: valor predictivo positivo; Sat<sub>AVG</sub>: valor promedio de SpO<sub>2</sub>; Sat<sub>MIN</sub>: valor mínimo de SpO<sub>2</sub>; Se: sensibilidad; Sp: especificidad.

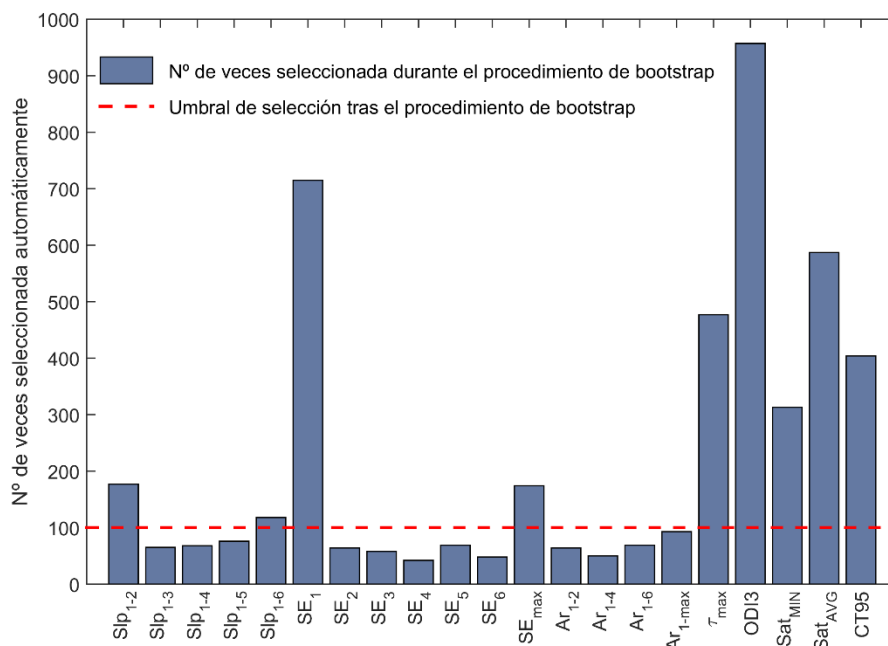
**Tabla 8.** Rendimiento diagnóstico individual para cada característica extraída de la curva MSE.

	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>Slp<sub>1-2</sub></b>	75.6 (47.7, 98.3)	67.8 (36.6, 96.3)	72.5 (50.5, 96.8)	72.6 (48.3, 97.7)	2.83 (1.30, 6.71)	0.37 (0.03, 0.77)	71.8 (56.8, 86.5)	0.79 (0.62, 0.94)
<b>Slp<sub>1-3</sub></b>	78.1 (49.4, 98.5)	68.1 (38.4, 95.8)	73.1 (51.2, 96.4)	74.9 (49.7, 98.0)	2.89 (1.34, 6.71)	0.33 (0.02, 0.72)	73.2 (58.8, 88.2)	0.80 (0.63, 0.94)
<b>Slp<sub>1-4</sub></b>	78.6 (50.6, 98.5)	68.0 (37.6, 96.2)	73.2 (51.4, 96.5)	75.1 (49.6, 98.1)	2.94 (1.36, 7.07)	0.32 (0.02, 0.72)	73.4 (57.7, 88.6)	0.80 (0.64, 0.95)
<b>Slp<sub>1-5</sub></b>	76.1 (48.7, 98.4)	66.6 (35.7, 95.7)	71.8 (48.7, 96.2)	72.6 (46.9, 97.6)	2.71 (1.26, 6.10)	0.37 (0.03, 0.81)	71.4 (55.2, 86.4)	0.78 (0.61, 0.94)
<b>Slp<sub>1-6</sub></b>	76.6 (45.8, 97.6)	66.5 (35.7, 95.6)	71.8 (48.8, 95.9)	72.8 (47.6, 97.1)	2.72 (1.23, 6.33)	0.36 (0.03, 0.81)	71.6 (55.2, 87.4)	0.77 (0.60, 0.92)
<b>SE<sub>1</sub></b>	75.2 (47.4, 98.6)	70.2 (36.0, 96.9)	74.0 (51.4, 97.3)	73.0 (48.3, 98.0)	3.10 (1.35, 7.43)	0.36 (0.02, 0.76)	72.7 (57.6, 88.6)	0.81 (0.65, 0.95)
<b>SE<sub>2</sub></b>	75.0 (48.4, 98.7)	68.7 (36.6, 96.6)	73.0 (50.9, 96.8)	72.6 (48.3, 98.1)	2.92 (1.34, 6.99)	0.37 (0.02, 0.77)	71.9 (56.8, 87.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<b>SE<sub>3</sub></b>	76.9 (49.1, 98.3)	68.9 (39.1, 96.3)	73.3 (51.4, 96.7)	74.0 (48.6, 97.8)	2.96 (1.34, 6.92)	0.34 (0.02, 0.74)	72.9 (58.0, 88.2)	0.81 (0.64, 0.94)
<b>SE<sub>4</sub></b>	77.3 (50.1, 98.5)	69.4 (36.6, 96.5)	73.9 (51.7, 96.8)	74.6 (48.7, 97.9)	3.06 (1.35, 7.14)	0.33 (0.02, 0.74)	73.4 (57.6, 88.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<b>SE<sub>5</sub></b>	76.4 (49.1, 98.7)	67.9 (36.1, 96.1)	72.8 (50.5, 96.6)	73.3 (48.3, 98.1)	2.88 (1.30, 6.81)	0.35 (0.02, 0.76)	72.2 (56.8, 87.0)	0.79 (0.63, 0.94)
<b>SE<sub>6</sub></b>	75.8 (49.9, 97.7)	67.1 (36.2, 96.1)	72.0 (48.6, 96.5)	72.3 (47.9, 97.2)	2.79 (1.25, 6.63)	0.37 (0.03, 0.82)	71.5 (55.2, 87.0)	0.78 (0.61, 0.93)
<b>SE<sub>max</sub></b>	74.3 (39.4, 98.7)	61.6 (31.7, 96.0)	68.3 (46.0, 95.7)	70.7 (43.4, 97.8)	2.26 (1.13, 5.49)	0.42 (0.02, 0.95)	68.1 (52.3, 83.6)	0.75 (0.58, 0.91)
<b>Ar<sub>1-2</sub></b>	74.8 (48.4, 98.7)	68.8 (34.8, 96.7)	73.1 (50.7, 96.8)	72.5 (48.3, 98.1)	2.94 (1.31, 7.03)	0.37 (0.02, 0.78)	71.8 (55.2, 87.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<b>Ar<sub>1-4</sub></b>	76.1 (49.1, 98.6)	68.5 (36.6, 96.5)	73.0 (51.3, 96.8)	73.4 (48.3, 98.0)	2.92 (1.33, 7.07)	0.35 (0.02, 0.76)	72.3 (57.8, 87.2)	0.80 (0.64, 0.95)
<b>Ar<sub>1-6</sub></b>	75.1 (49.2, 98.6)	68.7 (36.9, 96.5)	73.0 (50.5, 96.8)	72.5 (47.9, 98.0)	2.94 (1.30, 7.05)	0.37 (0.02, 0.78)	71.9 (55.5, 87.2)	0.80 (0.64, 0.94)
<b>Ar<sub>1-max</sub></b>	75.5 (47.4, 98.3)	67.1 (35.0, 96.2)	72.0 (49.1, 96.3)	72.3 (47.8, 97.3)	2.75 (1.26, 6.47)	0.37 (0.03, 0.82)	71.3 (55.2, 86.4)	0.78 (0.61, 0.93)
<b>τ<sub>max</sub></b>	57.0 (21.2, 98.3)	55.0 (20.3, 89.2)	58.3 (31.9, 84.0)	56.6 (29.0, 96.8)	1.47 (0.64, 3.59)	0.81 (0.04, 1.94)	55.8 (39.6, 71.8)	0.60 (0.51, 0.76)

Los datos se presentan en forma de media e intervalo de confianza del 95%, derivados de un procedimiento de *bootstrap* de 1000 iteraciones.

Acc: precisión; AUC: área bajo la curva ROC;  $Ar_{1-max}$ : área encerrada bajo la curva MSE entre la escala  $\tau = 1$  y la escala que maximiza el margen entre las curvas MSE de los grupos de estudio;  $Ar_{1-x}$ : área encerrada bajo la curva MSE entre la escala  $\tau = 1$  y la escala  $\tau = x$ ; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; NPV: valor predictivo negativo; PPV: valor predictivo positivo; Se: sensibilidad;  $SE_{max}$ : valor de entropía muestral en la escala que maximiza el margen entre curvas MSE de los grupos bajo estudio;  $SE_x$ : valor de entropía muestral en la escala  $\tau = x$ ;  $Slp_{1-x}$ : pendiente de la curva MSE entre la escala  $\tau = 1$  y la escala  $\tau = x$ ; Sp: especificidad;  $\tau_{max}$ : escala para la que se alcanza el valor de entropía máximo.

De los índices clásicos de oximetría, el ID3 alcanzó una mayor Acc (74.5%), con una Se del 71.9%, una Sp del 77.6% y AUC igual a 0.85. Se obtuvo un subconjunto óptimo compuesto por 5 características derivadas de MSE y 4 índices convencionales utilizando el algoritmo de selección automática bidireccional paso a paso mediante regresión logística (FSLR). La Figura 4 muestra las características seleccionadas. Utilizando estas características, se diseñó un modelo de clasificación binaria óptimo basado en RL para determinar el diagnóstico de la enfermedad en base a un punto de corte de 3 eventos/h. La Tabla 9 resume el rendimiento diagnóstico de los modelos de RL creados con los diferentes conjuntos de características bajo estudio.



**Figura 4.** Diagrama de barras con el número de veces que cada característica es seleccionada tras el procedimiento de selección hacia adelante con RL (FSLR) y *bootstrapping*.

**Tabla 9.** Rendimiento diagnóstico resultado de un proceso de *bootstrap* para los modelos RL diseñados con los diferentes subconjuntos de características bajo estudio para el diagnóstico de SAHOS empleando un punto de corte de 3 eventos/h.

	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>RL<sub>MSE</sub></b>	75.7 (49.0, 100)	75.3 (43.4, 100)	77.5 (53.6, 100)	74.4 (48.7, 100)	5.95 (1.78, 13.41)	0.38 (0, 0.93)	75.2 (57.0, 90.0)	0.79 (0.58, 0.95)
<b>RL<sub>OX</sub></b>	74.7 (47.3, 98.8)	77.7 (44.4, 1)	79.7 (55.9, 1)	74.2 (49.9, 98.7)	4.76 (1.62, 12.92)	0.35 (0.01, 0.75)	76.0 (58.8, 90.4)	0.82 (0.64, 0.97)
<b>RL<sub>MSE-OX</sub></b>	79.4 (54.9, 1)	79.3 (55.3, 1)	80.8 (62.1, 1)	78.4 (58.5, 1)	6.65 (2.56, 14.39)	0.34 (0, 0.92)	79.0 (63.1, 92.8)	0.80 (0.62, 0.95)
<b>RL<sub>OPT</sub></b>	84.5 (60.1, 1)	83.0 (54.2, 1)	84.7 (61.6, 1)	83.3 (58.7, 1)	7.81 (1.58, 15.05)	0.23 (0, 0.70)	83.5 (63.2, 96.1)	0.86 (0.65, 0.99)

Los datos se presentan en forma de media e intervalo de confianza del 95%, derivados de un procedimiento de *bootstrap* de 1000 iteraciones.

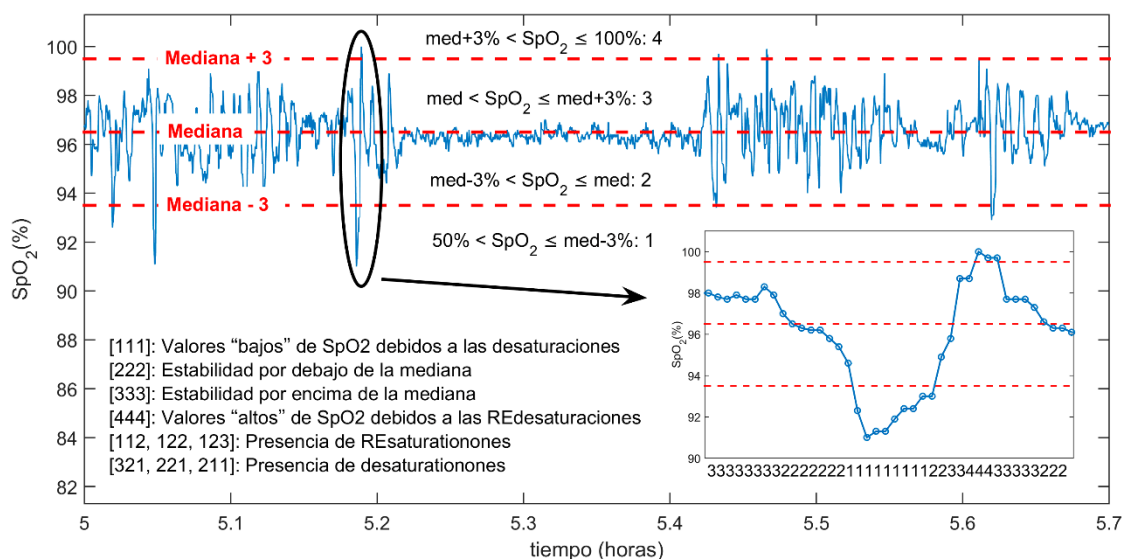
Acc: precisión; AUC: área bajo la curva ROC; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; NPV: valor predictivo negativo; PPV: valor predictivo positivo; RL<sub>MSE</sub>: modelo de RL construido con todas las características derivadas de la curva MSE; RL<sub>MSE-OX</sub>: modelo de RL construido con todas las características de la MSE y los índices clásicos; RL<sub>OPT</sub>: modelo de RL construido con todo el subconjunto óptimo de características procedente del procedimiento FSLR+*bootstrap*; RL<sub>OX</sub>: modelo de RL construido con todos los índices clásicos de oximetría; Se: sensibilidad; Sp: especificidad.

El modelo de RL compuesto por las características derivadas de las curvas MSE alcanzó una precisión moderada (75.2% Acc), con una Se del 75.7%, una Sp del 75.3% y una AUC igual a 0.79. De manera similar, el rendimiento diagnóstico del modelo de RL compuesto por todos los índices oximétricos convencionales logró una precisión también moderada (76.0% Acc), con una Se del 74.7%, Sp del 77.7% y AUC de 0.82, similar a la

del ID3 tomado de forma individual. El modelo de RL compuesto por todas las características bajo estudio (MSE e índices clásicos de oximetría) alcanzó una Acc del 79%, Se del 79.4%, Sp del 79.3% y AUC igual a 0.80. Por último, el modelo óptimo de RL compuesto por el subconjunto de características más relevantes y menos redundantes seleccionadas de forma automática, alcanzó un rendimiento diagnóstico notablemente superior, con una Acc del 83.5% (84.5% Se, 83.0% Sp) y AUC igual a 0.86. Por tanto, el modelo óptimo de RL mejoró de forma significativa el rendimiento diagnóstico alcanzado por el resto de subconjuntos, al lograr una mayor precisión, par sensibilidad-especificidad mayor y manteniendo el balance y mayor AUC. Estos resultados sustentan la hipótesis inicial de complementariedad entre los enfoques de caracterización de la oximetría bajo estudio: clásico vs. no lineal.

### **5.3 Modelos automáticos de ayuda al diagnóstico basados en nuevas métricas no lineales de oximetría registrada mediante un Smartphone**

En el estudio realizado por Álvarez *et al* [163], se analizaron 24 variables procedentes de cuatro subconjuntos de características *a priori* complementarias: 6 índices clásicos de oximetría, 2 variables antropométricas, 4 momentos estadísticos en el dominio del tiempo y 12 características no lineales procedentes de la dinámica simbólica. La Figura 5 muestra de forma esquemática la codificación de la señal de oximetría bajo el enfoque de la dinámica simbólica. Posteriormente, se aplicó un modelo de RL como clasificador binario, dividiendo a los niños en dos categorías: grupo con IAH <5 eventos/h vs. grupo con IAH  $\geq$ 5 eventos/h. Como se observa en las Tablas 10 y 11, los IDs comunes y los momentos estadísticos en el dominio del tiempo alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre niños con SAHOS moderado-severo frente a los niños con IAH <5 eventos/h. Un total de 9 de las 12 características derivadas de la dinámica simbólica también alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El histograma de palabras de 3 símbolos derivado de la dinámica simbólica mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) entre niños con IAH <5 eventos/h y niños con SAHOS moderado-severo (IAH  $\geq$ 5 eventos/h). La Tabla 12 y la Figura 6 describen de forma cuantitativa y cualitativa las características derivadas de la dinámica simbólica, respectivamente.



**Figura 5.** Proceso de “simbolización” de un segmento de registro nocturno de SpO<sub>2</sub> dentro del contexto de la dinámica simbólica para un paciente representativo del grupo SAHOS moderado-severo (IAH ≥5 eventos/h). La línea continua de color azul representa las muestras de oximetría, mientras que las líneas discontinuas rojas representan los umbrales de cuantificación del rango de valores de oximetría empleados para obtener los símbolos.

**Tabla 10.** Análisis descriptivo de los índices clásicos de SpO<sub>2</sub> procedentes de la oximetría nocturna adquirida mediante el *Phone Oximeter*.

Índices clásicos	Grupo IAH <5 eventos/h	Grupo IAH ≥5 eventos/h	p-valor
<i>Sat<sub>AVG</sub></i>	97.78 [1.19]	97.26 [1.49]	N.S.
<i>Sat<sub>MIN</sub></i>	89.70 [7.50]	85.90 [9.73]	p<0.01
<i>CT95</i>	0.25 [1.14]	2.34 [8.63]	p<0.01
<i>ID2</i>	7.25 [6.72]	17.59 [17.60]	p<0.01
<i>ID3</i>	1.85 [2.09]	6.29 [9.30]	p<0.01
<i>ID4</i>	0.73 [1.00]	2.70 [5.52]	p<0.01

Los datos se proporcionan en términos de mediana y IQR. El p-valor mostrado en la última columna se ha obtenido mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. N.S.: no significativo.

CT95: porcentaje de tiempo acumulado con una SpO<sub>2</sub> menor del 95%; IAH: índice de apnea-hipopnea; IDx: índice de desaturaciones mayores o iguales al x%; Sat<sub>AVG</sub>: saturación media; Sat<sub>MIN</sub>: saturación mínima.

**Tabla 11.** Análisis descriptivo de los momentos estadísticos de orden 1 a 4 derivados de la señal de SpO<sub>2</sub> procedentes de la oximetría nocturna adquirida mediante el *Phone Oximeter*.

Momentos estadísticos	Grupo IAH <5 eventos/h	Grupo IAH ≥5 eventos/h	p-valor
<i>M1t</i>	97.78 [1.19]	97.26 [1.49]	N.S.
<i>M2t</i>	0.29 [0.24]	0.61 [0.53]	p<0.01
<i>M3t</i>	-0.71 [0.63]	-0.70 [0.60]	N.S.
<i>M4t</i>	4.06 [2.97]	2.84 [2.33]	p<0.01

Los datos se proporcionan en términos de mediana y IQR. El p-valor mostrado en la última columna se ha obtenido mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. N.S.: no significativo.

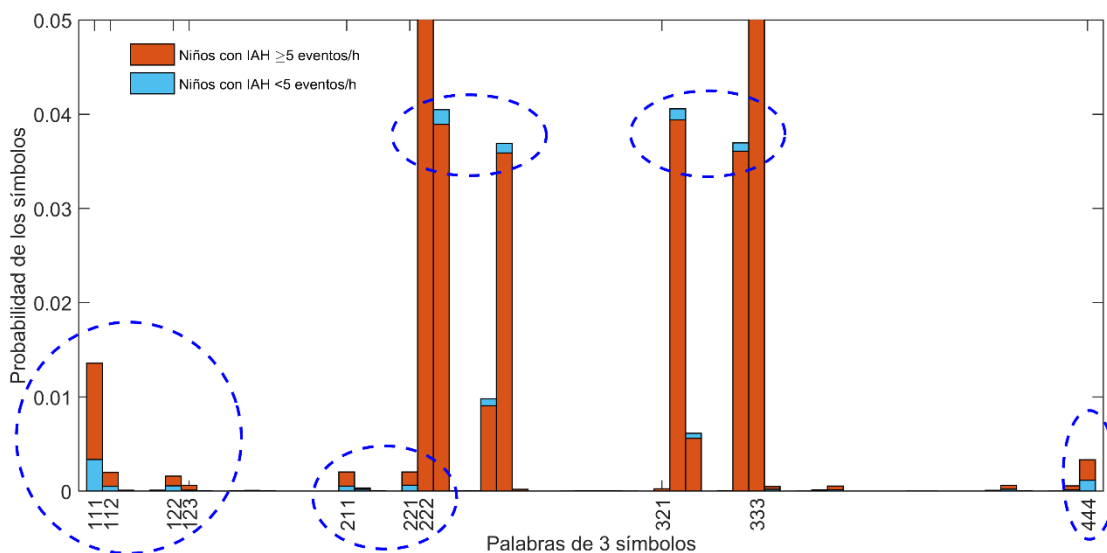
IAH: índice de apnea-hipopnea; *Mxt*: momento de orden x en el dominio del tiempo.

**Tabla 12.** Análisis descriptivo de las características no lineales derivadas del histograma de palabras construido bajo el marco de la dinámica simbólica aplicado a la oximetría nocturna adquirida mediante el *Phone Oximeter*.

Características no lineales	Grupo IAH <5 eventos/h	Grupo IAH ≥5 eventos/h	p-valor
<i>FW</i>	56 [1]	51 [4]	$p < 0.01$
$PW_{\{111\}} (x10^{-3})$	0.83 [2.60]	4.67 [10.89]	$p < 0.01$
$PW_{\{222\}}$	0.34 [0.040]	0.36 [0.047]	N.S.
$PW_{\{333\}}$	0.47 [0.041]	0.46 [0.036]	$p < 0.01$
$PW_{\{444\}} (x10^{-3})$	0 [0.0]	0 [0.53]	N.S.
$PW_{\{112\}} (x10^{-3})$	0.28 [0.38]	1.11 [1.75]	$p < 0.01$
$PW_{\{122\}} (x10^{-3})$	0.35 [0.42]	1.24 [1.47]	$p < 0.01$
$PW_{\{123\}} (x10^{-4})$	0.42 [1.23]	1.85 [3.57]	$p < 0.01$
$PW_{\{321\}} (x10^{-5})$	3.51 [7.42]	6.36 [14.84]	N.S.
$PW_{\{221\}} (x10^{-3})$	0.37 [0.44]	1.34 [1.70]	$p < 0.01$
$PW_{\{211\}} (x10^{-3})$	0.28 [0.36]	1.11 [1.75]	$p < 0.01$
<i>SymbEn</i>	0.30 [0.019]	0.31 [0.043]	$p < 0.01$

Los datos se proporcionan en términos de mediana y IQR. El  $p$ -valor mostrado en la última columna se ha obtenido mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. N.S.: no significativo.

*FW*: palabras prohibidas; IAH: índice de apnea-hipopnea;  $PW_{\{sss\}}$ : frecuencia relativa de aparición de la palabra {sss}; *SymbEn*: dinámica simbólica normalizada.



**Figura 6.** Histograma normalizado (función de densidad de probabilidad) de las palabras formadas por 3 símbolos derivadas de la dinámica simbólica para los niños con IAH <5 eventos/h (azul) y los niños con SAHOS moderado-severo (naranja). Las palabras propuestas para caracterizar los cambios en el patrón de oximetría se muestran etiquetadas.

Las palabras que representaban un incremento en el valor de oximetría después de los eventos apneicos (re-saturaciones) mostraron información diagnóstica relevante. Se aplicó un proceso de selección automática de características mediante RL (FSLR) y *bootstrap* (1000 repeticiones) para determinar las variables más relevantes, las cuales se muestran en la Tabla 13. Un total de 9 de las 24 características que componían el conjunto inicial fueron seleccionadas automáticamente y formaron el subconjunto óptimo de oximetría. De los índices de oximetría clásicos, las características seleccionadas fueron  $Sat_{MIN}$  e  $ID3$  como medidas de magnitud/profundidad y número de desaturaciones, mientras que de las características de la dinámica simbólica las palabras seleccionadas fueron “112”, “333” y “444”, que representaban incrementos de pendiente y niveles de  $SpO_2$  elevados. Todas las palabras seleccionadas eran representativas de re-saturaciones o incremento en los valores de saturación: la palabra “112” representaba una re-saturación lenta de oxígeno, la palabra “333” valores de  $SpO_2$  por encima de la mediana y la palabra “444” valores de  $SpO_2$  significativamente más altos (cerca del 99%). De forma complementaria, también se seleccionaron las características de dispersión de los valores de  $SpO_2$  asociada a los episodios de apnea (variabilidad, asimetría y concentración). Por último, se seleccionó de forma automática el IMC, el cual proporciona información sobre el desarrollo físico del niño. En la Tabla 14 se muestra el rendimiento diagnóstico de los subconjuntos de características bajo estudio utilizando RL como clasificador binario.

**Tabla 13.** Variables que componen el subconjunto óptimo de características procedentes de un proceso de selección hacia adelante mediante RL (FSLR) y *bootstrap* (1000 repeticiones). Las características seleccionadas automáticamente más del 50% de las iteraciones pasaron a componer el subconjunto óptimo final.

Enfoque analítico de procedencia	Característica	Nº de veces seleccionada
<b>Índices convencionales de oximetría</b>	$Sat_{MIN}$	802
	$ID3$	575
<b>Variables antropométricas</b>	$IMC$	734
<b>Momentos estadísticos de primer a cuarto orden</b>	$M2t$	584
	$M3t$	809
	$M4t$	926
<b>Dinámica simbólica</b>	$PW_{\{333\}}$	581
	$PW_{\{444\}}$	875
	$PW_{\{112\}}$	562

$ID3$ : índice de desaturaciones mayores o iguales al 3%;  $IMC$ : índice de masa corporal;  $Mxt$ : momento estadístico de orden x en el dominio del tiempo;  $PW_{\{sss\}}$ : frecuencia relativa de aparición de la palabra {sss};  $Sat_{MIN}$ : saturación mínima.

**Tabla 14.** Capacidad diagnóstica (*bootstrapping*) de cada subconjunto de características individual empleando modelos de RL para detectar SAHOS infantil moderado-a-severo.

Origen	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>Oxi</b>	49.5 (28.9, 71.8)	88.2 (76.3, 98.4)	73.4 (53.2, 95.9)	73.6 (62.6, 85.3)	5.20 (2.21, 12.61)	0.57 (0.34, 0.79)	73.2 (64.0, 81.7)	0.76 (0.63, 0.86)
<b>Anthr</b>	31.2 (4.7, 59.7)	86.8 (63.5, 99.6)	65.7 (37.3, 96.6)	66.8 (56.1, 78.4)	3.02 (1.05, 11.36)	0.79 (0.55, 1.01)	65.1 (55.0, 75.1)	0.65 (0.54, 0.77)
<b>Stats</b>	50.4 (22.6, 76.2)	82.0 (64.8, 95.9)	64.8 (45.3, 86.0)	72.6 (60.2, 85.5)	3.29 (1.53, 7.79)	0.60 (0.31, 0.88)	69.7 (59.4, 79.6)	0.75 (0.64, 0.85)
<b>Symb</b>	65.2 (46.2, 84.5)	86.8 (73.9, 96.7)	76.2 (59.2, 92.8)	79.9 (69.1, 90.8)	6.88 (2.86, 17.39)	0.41 (0.19, 0.62)	78.4 (68.3, 87.1)	0.83 (0.73, 0.92)

Los datos se presentan en forma de media e intervalo de confianza del 95%.

Acc: precisión; Anthr: características antropométricas; AUC: área bajo la curva ROC; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; NPV: valor predictivo negativo; Oxi: índices clásicos de oximetría; PPV: valor predictivo positivo; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; Stats: momentos estadísticos de primer a cuarto orden; Symb: dinámica simbólica.

De forma individual, los subconjuntos de características antropométricas y estadísticos en el dominio del tiempo proporcionaron un menor rendimiento diagnóstico, con valores de Acc del 65.1% y 69.7% y AUC de 0.65 y 0.75, respectivamente. Los índices clásicos de oximetría alcanzaron un rendimiento diagnóstico moderado (Acc 73.2%, AUC 0.76), con un par sensibilidad-especificidad muy desbalanceado (Se 49.5%, Sp 88.2%). El modelo de RL compuesto únicamente por características de la dinámica simbólica logró el mayor rendimiento diagnóstico individual, con una Acc del 78.4% (65.2% Se, 86.8% Sp) y AUC de 0.83.

La Tabla 15 recoge el rendimiento diagnóstico de la combinación de los diferentes subconjuntos de características. Estos se han ido incorporando incrementalmente (de forma anidada) en función de su capacidad diagnóstica individual. Al incluir en el modelo de oximetría, la edad y el IMC ( $RL_{OXI+ANTHR}$ ) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de mejora del rendimiento (Acc 74%, AUC 0.77). Sin embargo, al incorporar las características del procesado automático de señal, principalmente las de la dinámica simbólica, se incrementó la precisión diagnóstica de forma notable. Al añadir al modelo los momentos estadísticos en el dominio del tiempo ( $RL_{OXI+ANTHR+STATS}$ ) la precisión aumentó hasta el 77.9%, con una AUC de 0.83. Al incorporar características de la dinámica simbólica, el modelo  $RL_{OXI+ANTHR+STATS+SYMB}$  alcanzó una Acc del 80.3% y una AUC de 0.85, con un par sensibilidad-especificidad más balanceado (Se 75%, Sp 83.9%). Finalmente, el mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo al construir el modelo con el subconjunto óptimo de características ( $RL_{OPT}$ ), alcanzando una Acc del 83.3% (Se 73.5%, Sp 89.5%), con una AUC de 0.89 ( $p$ -valor  $<0.01$ ), superando al resto de modelos analizados.



**Tabla 15.** Rendimiento diagnóstico de los modelos RL compuestos por la combinación (incorporación en orden creciente según su rendimiento individual) de los diferentes subconjuntos de características de oximetría bajo estudio.

Subconjunto de variables	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	Acc (%)	AUC
<b>Baseline</b>	49.5	88.2	73.4	73.6	5.20	0.57	73.2	0.76
<b>(Oxi)</b>	(28.9, 71.8)	(76.3, 98.4)	(53.2, 95.9)	(62.6, 85.3)	(2.21, 12.61)	(0.34, 0.79)	(64.0, 81.7)	(0.63, 0.86)
<b>Oxi + Anthr</b>	53.9	86.9	72.9	75.0	5.34	0.53	74.0	0.77
	(33.8, 73.2)	(74.0, 96.9)	(52.6, 91.5)	(64.3, 85.8)	(2.14, 14.76)	(0.31, 0.77)	(64.0, 83.2)	(0.66, 0.87)
<b>Oxi + Anthr + Stats</b>	64.6	86.5	75.7	79.5	6.81	0.41	77.9	0.83
	(45.1, 83.6)	(72.4, 96.8)	(57.4, 92.8)	(68.6, 90.7)	(2.67, 18.31)	(0.20, 0.62)	(67.9, 86.5)	(0.74, 0.92)
<b>Oxi + Anthr + Stats + Symb</b>	75.0	83.9	75.5	84.0	12.17	0.32	80.3	0.85
	(56.4, 91.9)	(68.8, 95.9)	(58.0, 92.6)	(72.7, 94.8)	(3.23, 37.57)	(0.12, 0.55)	(69.9, 89.9)	(0.71, 0.95)
<b>Subconjunto óptimo (OPT)</b>	73.5	89.5	82.0	84.3	10.40	0.30	83.3	0.89
	(56.1, 89.7)	(77.7, 99.2)	(65.8, 98.7)	(73.9, 93.9)	(3.78, 27.77)	(0.12, 0.50)	(74.4, 91.0)	(0.79, 0.96)

Los datos se presentan en forma de media e intervalo de confianza del 95%, derivados de un procedimiento de *bootstrap* de 1000 iteraciones.

Acc: precisión; Anthr: características antropométricas; AUC: área bajo la curva ROC; LR+: razón de verosimilitud positiva; LR-: razón de verosimilitud negativa; NPV: valor predictivo negativo; OPT: subconjunto de características óptimas; Oxi: índices clásicos de oximetría; PPV: valor predictivo positivo; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; Stats: momentos estadísticos de primer a cuarto orden; Symb: dinámica simbólica.

## 5.4 Análisis del estado actual de la utilidad de la oximetría

En la revisión del estado del arte de la oximetría realizada por del Campo *et al* [100], se refleja el notable interés surgido en los últimos años respecto a la aplicación en el contexto del SAHOS infantil de técnicas de análisis automático de la oximetría nocturna mediante algoritmos de procesamiento avanzado de señal y aprendizaje computacional. En la Tabla 16 se resumen los principales trabajos analizados.

La oximetría nocturna ha sido propuesta como una técnica accesible, sencilla, eficaz y válida para la detección del SAHOS. Desde el análisis visual al procesamiento avanzado de la señal de SpO<sub>2</sub>, diferentes estudios han demostrado su utilidad como técnica de *screening*. Sin embargo, existe todavía controversia sobre su aplicación general como única técnica simplificada de diagnóstico de la enfermedad. Actualmente, hay dispositivos portátiles de alta resolución combinados con aplicaciones basadas en el reconocimiento de patrones que son capaces de alcanzar un alto rendimiento diagnóstico en la detección de SAHOS. Los estudios analizados sugieren que la oximetría nocturna es una herramienta coste-efectiva de diagnóstico de SAHOS en pacientes con alta probabilidad *pre-test* para esta enfermedad. No obstante, en esta revisión [100] se concluye que todavía es necesario un mayor nivel de

evidencia científica, así como análisis más exhaustivos que evalúen la oximetría no supervisada como una herramienta sencilla de diagnóstico de SAHOS, sobre todo en población pediátrica y en población con diferentes comorbilidades.

**Tabla 16.** Estudios basados en el análisis automático de la oximetría nocturna para la detección de SAHOS pediátrico.

Autor (año)	Población de estudio (N)	Gold standard (umbral)	Objetivo / Tipo de datos	Técnica de análisis de la oximetría	Enfoque de clasificación	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Chang et al. (2013) [20]	141 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥5 eventos/h)	Clasif. binaria / Cuestionarios + oximetría	Presencia de respiración boca, sueño no reparador, ID4	RL	60.0	86.0	71.6
Jing-Ru et al. (2017) [92]	32 niños roncadore habituales	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥1, 5, 10 eventos/h)	Clasif. binaria / Pulsera de pulsioximetría portátil (supervisado)	ID4 automático	ID4 >1 (IAH ≥1) ID4 >5 (IAH ≥5) ID4 >10 (IAH ≥10)	59.26 70.59 64.29	80.00 66.67 83.33	- - -
Garde et al. (2014) [87]	146 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥5 eventos/h)	Clasif. binaria / Oximetría portátil (supervisado)	Temporal y espectral: - SpO <sub>2</sub> - SpO <sub>2</sub> + FP	LDA	80.0 88.4	83.9 83.6	78.5 84.9
Álvarez et al. (2017) [98]	50 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥1, 3, 5 eventos/h)	Clasif. binaria / Oximetría portátil de la PR domiciliaria	Estadístico, espectral y no lineal	RL (IAH ≥1) RL (IAH ≥3) RL (IAH ≥5)	89.6 82.9 82.2	71.5 84.4 83.6	85.5 83.4 82.8
Gutiérrez-Tobal et al. (2015) [102]	50 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥3 eventos/h)	Clasif. binaria / Flujo aéreo + SpO <sub>2</sub> de PR domiciliaria	Análisis espectral flujo aéreo + ID3	RL	85.9	87.4	86.3
Crespo et al. (2017) [162]	50 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥3 eventos/h)	Clasif. binaria / Oximetría portátil de la PR domiciliaria	Características no lineales + índices oximetría clásicos	RL	84.5	83.0	83.5
Vaquero-Villar et al. (2017) [117]	298 niños roncadore habituales	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥1, 5, 10 eventos/h)	Clasif. multiclase / Oximetría hospitalaria	Bispectrum, PSD, ID3, edad, sexo, IMC	MLP 3-clases - IAH ≥5 - IAH ≥10	61.8 60.0	97.6 94.5	81.3 85.3
Hornero et al. (2017) [99]	4191 niños roncadore habituales	PSG <sub>LAB</sub> (IAH ≥1, 5, 10 eventos/h)	Estimación IAH / Oximetría hospitalaria	Estadístico, espectral, no lineal e ID3	MLP: - IAH ≥1 - IAH ≥5 - IAH ≥10	84.0 68.2 68.7	53.2 87.2 94.1	75.2 81.7 90.2
Cohen & De Chazal (2015) [101]	288 niños (<27 semanas) sanos con sospecha de SAHOS	PSG <sub>HOME</sub> (clasificación basada en eventos)	Pulsioximetría portátil + ECG (no supervisado)	Temp/Frec ECG Temp/Frec ECG + Temp oximetría	Discriminante lineal	39.6 58.1	76.4 67.0	74.7 66.7

Acc: precisión; ECG: electrocardiograma; FP: frecuencia de pulso; IAH: índice de apnea-hipopnea; ID3: índice de desaturación ≥3%; ID4: índice de desaturación ≥4%; IMC: índice de masa corporal; LDA: análisis discriminante lineal; MLP: perceptrón multicapa; PR: poligrafía respiratoria; PSD: densidad espectral de potencia; PSG: polisomnografía; RL: regresión logística; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre procedente de oximetría; Temp.: análisis en el dominio del tiempo; Temp/Frec: análisis en los dominios del tiempo y de la frecuencia.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Modelos estadísticos de oximetría como herramienta de ayuda al diagnóstico de SAHOS infantil

Los clasificadores estadísticos clásicos han sido propuestos habitualmente como herramientas automáticas en la ayuda a la detección de SAHOS, tanto en adultos como en niños. Permiten a los clínicos combinar diferentes fuentes de información médica y han demostrado su utilidad para maximizar la capacidad diagnóstica de la oximetría mediante la combinación de diferentes características oximétricas. Los clasificadores basados en LDA [87,101,114,115] y RL [20,41,98,102] han sido los más utilizados. No obstante, no hay grandes estudios comparativos entre estas metodologías automáticas aplicadas a la señal de SpO<sub>2</sub> en el contexto del SAHOS pediátrico.

Garde *et al* [87] analizaron las características en el dominio del tiempo y de la frecuencia aplicadas al registro de oximetría nocturna como herramienta diagnóstica de SAHOS infantil (IAH  $\geq 5$  eventos/h). Para ello, los autores estudiaron un total de 146 registros de oximetría procedentes de un oxímetro portátil, aunque todos los estudios fueron realizados en el hospital. Emplearon un modelo de LDA que alcanzó una Acc del 78.5% (Se 80.0%, Sp 83.9%) utilizando sólo características de la señal de SpO<sub>2</sub>, mientras que

analizando de forma conjunta características extraídas de la SpO<sub>2</sub> y de la frecuencia cardiaca, el modelo logró una Acc del 84.9% (88.4% Se, 83.6% Sp). Cohen y De Chazal [101] analizaron una amplia base de datos compuesta por 288 niños con sospecha de SAHOS, evaluando de forma automática las señales de ECG y de SpO<sub>2</sub> procedentes de estudios de PSG domiciliarios. Para ello, utilizaron un modelo LDA compuesto únicamente por características en el dominio del tiempo y de la frecuencia del ECG, alcanzando una Acc del 74.7% (Se 39.6%, Sp 76.4%) mediante validación cruzada dejando uno fuera. Sin embargo, la Acc disminuyó hasta un 66.7% (Se 58.1%, Sp 67.0%) al incluir las características de SpO<sub>2</sub> en el modelo.

Respecto al clasificador RL, Chang *et al* [20] diseñaron un modelo que combinaba variables clínicas obtenidas mediante cuestionarios con los índices clásicos de oximetría, alcanzando una Acc del 71.6%. Sin embargo, el modelo fue optimizado y validado utilizando la misma población, lo que limita la generalización de estos resultados. En el estudio realizado por Gutiérrez-Tobal *et al* [102], se analizó la utilidad como herramienta para caracterizar a los niños con sospecha de SAHOS (IAH  $\geq 3$  eventos/h) del ID3 procedente de la oximetría nocturna no supervisada combinado con medidas espectrales extraídas de registros domiciliarios de flujo aéreo. Estos autores emplearon un modelo RL con selección de características paso a paso para clasificar a cada paciente, obteniéndose una Acc del 86.3% (Se 85.9%, Sp 87.4%).

En la presente Tesis Doctoral [161] se ha realizado un estudio prospectivo para tratar de validar las técnicas más comúnmente utilizadas, LDA y RL, como herramienta de despistaje de SAHOS infantil basada en la oximetría. Además, también se ha evaluado la eficacia del clasificador binario QDA, debido a las diferencias y potenciales ventajas que aporta comparado con LDA o RL. Los resultados aportan nuevas evidencias científicas sobre la eficacia y consistencia del análisis automático de la oximetría nocturna como herramienta de *screening* simplificado de SAHOS en niños [95]. Las diferencias entre estos clasificadores disminuyen según aumenta el umbral clínico o punto de corte de diagnóstico de SAHOS pediátrico. La RL mostró un comportamiento más estable que los modelos basados en LDA y QDA. Además, la RL alcanzó un mayor valor de precisión diagnóstica para todos los puntos de corte bajo estudio, aunque QDA destacó por alcanzar un PPV  $>90\%$  independientemente del umbral diagnóstico, lo que demuestra su mayor utilidad como herramienta de *screening* de SAHOS infantil en la práctica clínica. Es muy destacable que, a pesar del elevado rendimiento de los modelos basados en RL, QDA mostró la mejor

capacidad de *screening* para el punto de corte más restrictivo ( $\text{IAH} \geq 1$  evento/h), con un PPV de 96.5%, LR+ de 8.77, AUC de 0.91 y un par sensibilidad y especificidad balanceado. Estos resultados concuerdan con otros estudios previos que reportan que la oximetría nocturna alcanza valores de PPV elevados para un  $\text{IAH} \geq 1$  evento/h [95,98]. Examinando los IDs, los clasificadores estadísticos binarios han superado al clásico ID3 en términos de precisión diagnóstica. Cuando utilizamos los puntos de corte comunes de clasificación ( $\text{ID3} \geq 1, 3$  y  $5$  eventos/h), el ID3 alcanza un par sensibilidad-especificidad desbalanceado, indicativo de un bajo rendimiento diagnóstico. Además, al evaluar las curvas ROC (Figura 2), el ID3 tiene una mayor inestabilidad al variar los puntos de corte, lo cual minimiza su utilidad en la práctica clínica. Los resultados sugieren que el modelo automático QDA proporciona mayor información complementaria y relevante sobre la dinámica de la oximetría comparada con el ID3, principalmente para un  $\text{IAH} \geq 1$  evento/h como punto de corte clínico de esta enfermedad. La mayoría de las unidades de sueño utilizan este umbral clínico de diagnóstico de SAHOS en la interpretación de la PSG [6], lo cual incrementa la utilidad de estas técnicas automáticas para el despistaje de la enfermedad.

El sobreentrenamiento es un importante problema en el ámbito del reconocimiento automático de patrones, sobre todo si el tamaño de la muestra de entrenamiento es pequeño. Además, algunos clasificadores se ven más afectados por el sobreentrenamiento que otros. Por ejemplo, el QDA es más flexible a la hora de ajustarse a las características de las clases en la población de entrenamiento debido a sus características cuadráticas, lo que incrementa el riesgo del sobreentrenamiento. En esta Tesis Doctoral, se ha comparado la precisión diagnóstica obtenida en las fases de entrenamiento y validación de la metodología de *bootstrap* para ver si los modelos analizados mostraban esta influencia adversa. Se ha observado que las diferencias en términos de precisión diagnóstica entre las fases de entrenamiento y validación han sido  $<5\%$  independientemente del modelo utilizado y del punto de corte de IAH bajo estudio. Estos datos sugieren que no se ha producido un sobreentrenamiento que afecte a los resultados.

Por tanto, los resultados alcanzados en la presente Tesis Doctoral aportan nuevas evidencias científicas sobre la eficacia de los modelos automáticos de clasificación basados en la oximetría como herramienta de diagnóstico de SAHOS pediátrico y apoya su robustez y su alta capacidad predictiva.

## 6.2 Nuevas medidas no lineales aplicadas a la oximetría nocturna en niños

En un estudio reciente liderado por Álvarez *et al* [98] se analizaron medidas no lineales de entropía, complejidad y variabilidad, combinadas con momentos estadísticos, características espectrales e IDs de registros de oximetría no supervisada. Estos autores construyeron un modelo basado en RL, optimizado mediante una selección de características paso a paso, estudiando su validez para diferentes puntos de corte de la enfermedad. La Acc reportada fue del 85.5% (Se 89.6%, Sp 71.5%), 83.4% (Se 82.9%, Sp 84.4%) y 82.8% (Se 82.2%, Sp 83.6%) para los puntos de corte de IAH igual a 1, 3 y 5 eventos/h, respectivamente. En la presente Tesis Doctoral [162], utilizando la MSE como herramienta complementaria a los índices clásicos de oximetría y modelado mediante RL, se alcanzó una precisión diagnóstica similar para un punto de corte de 3 eventos/h (Acc 83.5%, Se 84.5%, Sp 83.0% y AUC 0.86).

La MSE ha sido utilizada como herramienta de caracterización automática de SAHOS en adultos, si bien, no había sido aplicada previamente como metodología diagnóstica en niños que padecen esta patología. Se demuestra así, que otros métodos no lineales diferentes a la SampEn, CTM o LZC aplicados a la oximetría no supervisada, ofrecen información relevante en el contexto de la detección de SAHOS infantil. Es importante también señalar que, aunque el comportamiento no lineal de los sistemas biológicos es un componente relevante de las señales biomédicas, no hay características no lineales que compongan el subconjunto óptimo en los modelos propuestos en trabajos previos, como en los estudios de Garde *et al* [87] y Hornero *et al* [99]. De manera similar, solo la SampEn ha sido seleccionada en el estudio de Álvarez *et al* [98]. Dado que se podrían aplicar nuevas técnicas no lineales para parametrizar de forma adecuada la dinámica no lineal de la señal de oximetría, se ha demostrado la utilidad de la MSE para caracterizar patrones no lineales presentes en esta señal biomédica [162].

En esta Tesis Doctoral también se han combinado algoritmos avanzados de procesado de señal como la dinámica simbólica y las nuevas tecnologías móviles (*smartphones*) para obtener una técnica útil de diagnóstico de SAHOS en niños [163]. La principal novedad de este estudio ha sido el análisis de la oximetría mediante la dinámica simbólica para parametrizar cambios no lineales complejos asociados a las desaturaciones intermitentes que se observan en el registro nocturno de SpO<sub>2</sub>. Estudios previos evaluaron

la capacidad de la dinámica simbólica como técnica simplificada de *screening* automático de SAHOS en adultos, aplicándola principalmente sobre la señal de HRV [172,175,176,179]. Sin embargo, esta metodología aplicada a la oximetría nocturna en niños con SAHOS no había sido estudiada hasta ahora.

El histograma normalizado de las combinaciones de símbolos proporcionó características discriminantes capaces de mejorar la detección del SAHOS infantil moderado-a-severo [163]. Concretamente, las palabras que representaban valores de oximetría elevados y las re-saturaciones después de los eventos apneicos fueron seleccionadas automáticamente para componer el subconjunto óptimo de características. El modelo óptimo de RL propuesto alcanzó una Acc del 83.3%, con un par sensibilidad-especificidad balanceado (Se 73.5%, Sp 89.5%) y AUC de 0.89, mejorando significativamente el rendimiento diagnóstico de los modelos compuestos por otras variables utilizadas más habitualmente. Además, todas las palabras propuestas para caracterizar las re-saturaciones en el contexto de la dinámica simbólica alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre niños con un IAH <5 eventos/h y niños con SAHOS moderado-a-severo, desde las re-saturaciones más lentas hasta las más rápidas. Esto sugiere que el proceso de recuperación hasta una SpO<sub>2</sub> normal juega un papel importante en niños con SAHOS moderado-a-severo. Por el contrario, las palabras que representaban desaturaciones más profundas no han tenido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estos datos sugieren que la magnitud de las desaturaciones bruscas podría no ser tan discriminante como la de las re-saturaciones en la detección de esta enfermedad en niños.

Los resultados alcanzados indican que la dinámica simbólica es también una metodología útil, capaz de incrementar la capacidad diagnóstica de la oximetría nocturna, superando a enfoques previos de detección automática de SAHOS infantil. Sin embargo, hay algunas diferencias metodológicas que es importante tener en cuenta. En el estudio realizado por Hornero *et al* [99], los registros de SpO<sub>2</sub> se obtuvieron de la PSG hospitalaria y se analizó una extensa cohorte de niños roncadores habituales. Por otra parte, en el estudio realizado por Álvarez *et al* [98], los registros de oximetría analizados procedían de la PR realizada en el domicilio del niño. Desde el punto de vista del reconocimiento automático de patrones, Hornero *et al* [99] utilizaron una red neuronal artificial MLP para estimar el IAH y posteriormente validarla para un punto de corte de 5 eventos/h. De manera similar, Vaquerizo *et al* [117] propusieron una red neuronal artificial MLP para clasificar a los niños

en no SAHOS, SAHOS moderado y SAHOS severo. Por último, en el estudio realizado por Garde *et al* [87], la Acc se incrementó hasta un 84.9% (Se 88.4%, Sp 83.6%) al utilizar de forma conjunta las características oximétricas y de variabilidad de frecuencia de pulso.

### 6.3 Eficacia de la oximetría nocturna en diferentes condiciones de registro

En la primera aportación de la presente Tesis Doctoral se estudió el rendimiento diagnóstico de tres modelos de clasificación binarios (LDA, QDA y RL) aplicados a la oximetría nocturna en un contexto hospitalario [161]. El modelo QDA mostró la mayor capacidad de *screening*. Analizando los falsos positivos obtenidos con dicho clasificador, es posible observar que dos niños no SAHOS (IAH real <1 evento/h) fueron erróneamente clasificados como SAHOS positivos. Uno de ellos (IAH real e ID3 de la PSG igual a 0 eventos/h) tenía una SpO<sub>2</sub> significativamente más baja que la media de la SpO<sub>2</sub> del grupo no SAHOS (SatO<sub>2</sub> 97%). En el otro niño, con un IAH real de 0.4 e ID3 de PSG de 0 eventos/h, se observó que en vigilia tenía un rango de SpO<sub>2</sub> entre 90 – 100%, lo cual podría sugerir que otros factores podrían estar disminuyendo la validez generalizada de estos clasificadores, como padecer una enfermedad en el parénquima pulmonar, entre otros. Considerando un punto de corte de 3 eventos/h, hubo 3 pacientes no SAHOS (IAH real <3 eventos/h) que fueron incorrectamente clasificados como SAHOS positivos. Dos de ellos presentaban un ID3  $\geq$ 13 eventos/h y SpO<sub>2</sub> mínima más bajas (74 y 56%, respectivamente) que la media del grupo no SAHOS (91%). El otro niño presentó un IAH de PSG en el límite (IAH 2.98) y también se observó un ID3 significativamente más alto (7.1 eventos/h) y una SpO<sub>2</sub> mínima más disminuida (81%) que la media del grupo no SAHOS. De forma similar, tres niños fueron erróneamente clasificados como SAHOS positivos para un punto de corte de 5 eventos/h. Dos de ellos fueron también incorrectamente clasificados para un umbral de 3 eventos/h y el otro niño tenía características oximétricas patológicas (ID3 7.6 eventos/h y SpO<sub>2</sub> mínima de 78%) [161].

En la segunda aportación de la presente Tesis Doctoral, se analizó la señal de oximetría adquirida en un contexto domiciliario [162]. En este trabajo se diseñó un modelo de RL binaria (usando un punto de corte de 3 eventos/h para diagnóstico de la enfermedad) compuesto por características derivadas de la MSE e IDs clásicos. Analizando las variables de los niños mal clasificados con el modelo propuesto, se observan 5 falsos positivos. Dos



de ellos pueden considerarse *borderline* (IAH de la PSG igual a 2.5 y 2.6). Es importante destacar que los niños habían sido diagnosticados de SAHOS mediante la prueba *gold standard*, la PSG hospitalaria, realizada una noche diferente a la PR domiciliaria (de la que se obtuvieron los registros de oximetría), por lo que hay que tener en cuenta la potencial influencia de la variabilidad noche-a-noche común en esta patología. De hecho, 3 de los 5 falsos positivos presentaban un IAH de PR domiciliaria  $>3$  eventos/h (entre 3.6 y 7.7 eventos/h). También se detectaron 5 falsos negativos. Todos eran SAHOS moderado-severo (IAH PSG  $>5$  eventos/h) mostrando un comportamiento similar en domicilio al utilizar la PR no supervisada (IAH PR domiciliaria entre 4 y 11 eventos/h). Sin embargo, 4 de los 5 falsos negativos tuvieron un ID3 domiciliario significativamente más bajo (0.5 a 2.3 eventos/h), lo que sugiere que los eventos respiratorios no produjeron desaturaciones. Ésta es probablemente la mayor y principal limitación de la oximetría nocturna como técnica de *screening* simplificada para la detección de SAHOS [162].

Para profundizar en la generalización de los diferentes dispositivos y entornos de registro de la oximetría, en la tercera aportación de esta Tesis Doctoral [163], se empleó el *Phone Oximeter* como sistema portátil de adquisición de señal de SpO<sub>2</sub>. De esta forma, se incrementa todavía más la accesibilidad a los recursos diagnósticos, a la vez que se disminuye la intrusividad al niño. El uso de dispositivos portátiles es una gran novedad en el ámbito de la medicina del sueño infantil. En este contexto, las aplicaciones de *smartphones* y de telemedicina están teniendo una gran popularidad, pudiendo ser utilizadas tanto como herramientas no supervisadas de diagnóstico en el domicilio como para la monitorización del tratamiento. A este auge ha contribuido enormemente el reconocimiento en los últimos años tanto de la prevalencia como del impacto del SAHOS [185]. Sin embargo, la gran mayoría de las herramientas basadas en *smartphones* son aplicaciones móviles orientadas a adultos en el área del bienestar y calidad de vida, con una inadecuada validación científica [186-188]. Por el contrario, en esta Tesis Doctoral [163] se ha desarrollado y validado de forma adecuada un nuevo modelo de procesado de señal empleando el *Phone Oximeter*, alcanzando una Acc del 83.3%, un par sensibilidad-especificidad balanceado (Se 73.5%, Sp 89.5%) y un AUC de 0.89.

## 6.4 Comparación con el estado del arte

En las Tablas 16 – 18 se muestra de forma resumida el estado del arte de la oximetría nocturna en el contexto del SAHOS infantil. La Tabla 17 recoge los estudios realizados utilizando enfoques convencionales de análisis de oximetría (visual y semi-supervisado), mientras que las Tablas 16 y 18 muestran los estudios realizados aplicando técnicas de procesado avanzado de señal y técnicas de reconocimiento automático de patrones al registro de oximetría nocturna.

En comparación con el SAHOS en adultos, son pocos los estudios que han analizado la utilidad de la oximetría nocturna en el contexto del SAHOS infantil. Los trabajos previos se centraron principalmente en analizar la capacidad diagnóstica de los IDs [86,91], incluyendo en ocasiones información adicional de la historia clínica buscando incrementar el rendimiento diagnóstico [20]. En estos estudios, la Acc alcanzada variaba entre el 64% (análisis automático) y el 85.1% (análisis manual), utilizando un punto de corte de 5 eventos/h. De manera similar, también se ha evaluado el número y severidad de los *clusters* de desaturaciones (análisis visual) como herramienta sencilla de diagnóstico de SAHOS infantil [82,84,88,89]. Utilizando un punto de corte de 1 o 2 eventos/h, la Acc alcanzó valores entre el 78.0% y el 93.4%, mientras que para un IAH  $\geq 5$  eventos/h, la Acc variaba entre 69.4% y 85.1%. Estudios recientes se han centrado en incrementar la capacidad diagnóstica de la oximetría utilizando procesado automático de señal y técnicas de aprendizaje computacional [87,98,99,117]. Estos autores, han caracterizado la señal de SpO<sub>2</sub> mediante un amplio conjunto de características formado por estadísticos en el dominio del tiempo y de la frecuencia, características espectrales y diferentes medidas no lineales. En estos estudios, la Acc ha alcanzado valores entre 71.6% y 84.0% (Se 60.0%-82.2%, Sp 66.7%-97.3%) para un punto de corte de 5 eventos/h de diagnóstico de SAHOS utilizando únicamente la señal de SpO<sub>2</sub>, mientras que para un umbral diagnóstico de 1 evento/h la Acc variaba entre 75.2% y 85.5% (Se 59.3%-97.1%, Sp 23.3%-80.0%).

En una revisión muy reciente del estado del arte de la oximetría nocturna realizada por Van Eyck *et al* [77], se señala que es una técnica no obstante en fase de desarrollo, no siendo todavía universal, y cuyos resultados son mejores para SAHOS moderado-a-severo, siendo necesarios más estudios sobre todo para SAHOS leve y subgrupos específicos de niños. Sin embargo, estos autores afirman que en un futuro podría considerarse como una herramienta de *screening* eficaz en el diagnóstico de SAHOS infantil.

**Tabla 17.** Resumen del estado del arte de los estudios basados en el análisis visual o semi-automático de la oximetría nocturna para la detección de SAHOS pediátrico.

Autor (año)	Población de estudio (N)	Gold standard (umbral)	Objetivo / Tipo de datos	Técnica de análisis de la oximetría	Enfoque de clasificación	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Velasco-Suárez et al. (2013) [84]	167 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 1 evento/h)	Clasificación binaria/ Oximetría <sub>LAB</sub>	Nº de clusters de desaturaciones $>2$ + Nº caídas por debajo de 90% $>1$	Inspección visual	86.6	98.9	93.4
Tsai et al. (2013) [86]	148 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 1, 5, 10 eventos/h)	Clasificación binaria/ Oximetría <sub>LAB</sub>	ID4 manual	ID4 $>2.05$ (IAH $\geq$ 1)	77.7	88.9	79.0
					ID4 $>3.50$ (IAH $\geq$ 5)	83.8	86.5	85.1
					ID4 $>4.15$ (IAH $\geq$ 10)	89.1	86.0	87.1
Van Eyck et al. (2015) [88]	130 niños obesos con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 2 eventos/h)	Clasificación binaria/ Oximetría <sub>LAB</sub>	Criterio: - Brouillette - Velasco	Contabilización manual de desaturaciones	58 66	88 69	78 68
Villa et al. (2015) [89]	268 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 1 y 5 eventos/h)	Clasificación binaria/ Oximetría <sub>LAB</sub>	Clusters de desaturaciones e historia clínica	- IAH $\geq$ 1	91.6	40.6	85.8
					- IAH $\geq$ 5	40.6	97.9	69.4

Acc: precisión; IAH: índice de apnea-hipopnea; ID4: índice de desaturaciones  $\geq 4\%$ ; LAB: registro supervisado en el laboratorio de sueño del hospital; PSG<sub>LAB</sub>: polisomnografía realizada en un laboratorio de sueño especializado; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

En los próximos años, las tecnologías de comunicación y, sobre todo, las aplicaciones de *smartphones* relacionadas con la salud permitirán la implementación real de técnicas domiciliarias de diagnóstico de SAHOS y de su monitorización. De la misma forma, se esperaba que los nuevos algoritmos de aprendizaje automático y el análisis de big data cambien el manejo de las enfermedades crónicas y superen las limitaciones de las técnicas simplificadas de estudio de TRS en general y, de forma particular, la detección y el manejo del SAHOS [100]. En el contexto del SAHOS pediátrico, los oxímetros portátiles con alta frecuencia de muestreo, alta resolución, almacenamiento de memoria y mayor autonomía de batería, ofrecerán una alta precisión diagnóstica y proporcionarán información de forma continuada sobre el estado de salud de los pacientes para hacer posible una medicina personalizada. Ya actualmente, las sociedades científicas expertas en la medicina del sueño solicitan mayor búsqueda de pacientes pediátricos y con comorbilidades [189]. Algoritmos de aprendizaje utilizando big data permitirán identificar estas subpoblaciones. Las líneas futuras también se centrarán en estudiar la variabilidad noche a noche, la coste-efectividad de herramientas simplificadas y no supervisadas en el diagnóstico del SAHOS, así como de la tecnología que ofrecen los nuevos dispositivos móviles. Además, se avanzará en la identificación de distintos fenotipos de SAHOS y en el uso de terapias más personalizadas.

**Tabla 18.** Principales características de los últimos trabajos centrados en el análisis automático de la oximetría nocturna para la detección de SAHOS pediátrico, publicados tras el estudio del estado del arte realizado en la contribución [100] (Actualización de la Tabla 16).

Autor (año)	Población de estudio (N)	Gold standard (umbral)	Objetivo / Tipo de datos	Técnica de análisis de la oximetría	Enfoque de clasificación	Se (%)	Sp (%)	Acc (%)
Vaquerizo-Villar et al. (2018) [190]	981 niños roncodores habituales	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 1, 5, 10 eventos/h)	Estimación IAH / Oximetría <sub>LAB</sub>	DFA, ID3	MLP regresión	-	-	-
					- IAH $\geq$ 1	97.1	23.3	82.7
					- IAH $\geq$ 5	78.8	83.7	81.9
- IAH $\geq$ 10	77.1	94.8	91.1					
Álvarez et al. (2018) [163]	142 niños con sospecha de SAHOS	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 5 eventos/h)	Clasif. binaria / Oximetría portátil <i>Phone Oximeter</i>	IMC, edad, momentos estadísticos, IDs, dinámica simbólica	RL ( <i>bootstrap</i> )	73.5	89.5	83.3
Vaquerizo-Villar et al. (2018) [118]	981 niños roncodores habituales	PSG <sub>LAB</sub> (IAH $\geq$ 5 eventos/h)	Clasif. binaria / Oximetría <sub>LAB</sub>	Wavelet, ID3, momentos estadísticos, PSD	- RL	72.6	90.2	83.7
					- SVM	71.9	91.1	84.0
					- MLP	73.3	89.0	83.2

Acc: precisión; DFA: *detrended fluctuation analysis*; IAH: índice de apnea-hipopnea; ID3: índice de desaturación  $\geq$ 3%; IMC: índice de masa corporal; MLP: perceptrón multicapa; PSD: densidad espectral de potencia; PSG<sub>LAB</sub>: polisomnografía; RL: regresión logística; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; Se: sensibilidad; Sp: especificidad.

Por tanto, el manejo de esta enfermedad en la población infantil está cambiando [143] y, probablemente en un futuro cercano, sólo haya que recurrir a la PSG hospitalaria convencional en casos no concluyentes, complejos o dudosos, acortando tiempos y costes en el manejo de esta patología y evitando la comorbilidad asociada a la misma en casos no tratados.

## 6.5 Limitaciones

A continuación, se identifican las limitaciones de la presente Tesis Doctoral, que es necesario analizar para valorar adecuadamente los resultados y conclusiones de esta investigación.

Una de las principales limitaciones es el tamaño de la población bajo estudio. Sería necesario analizar muestras más extensas para poder validar y extender las metodologías propuestas de forma generalizada, principalmente en el estudio de Crespo *et al* [162], en el que la base de datos estaba compuesta por únicamente 50 pacientes. No obstante, se ha aplicado *bootstrapping* [161-163], tanto para hacer la selección de características como para diseñar el modelo de reconocimiento de patrones, tratando así de minimizar el inconveniente de tener un limitado tamaño muestral. De manera similar, un conjunto más grande e independiente permitiría una mejor caracterización de los cambios en la señal de

oximetría mediante la MSE [162] y la dinámica simbólica [163]. La población debería estar también formada por grupos de niños SAHOS positivos y SAHOS negativos de forma más balanceada, para poder conseguir una estimación más precisa, puesto que el desbalanceo entre las clases puede afectar al rendimiento de los modelos automáticos. A pesar de ello, los resultados alcanzados ya revelan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo SAHOS positivo los niños sin SAHOS para casi todos los parámetros de MSE [162], así como diferencias consistentes y significativas entre histogramas de secuencias de símbolos de niños con IAH <5 eventos/h y niños con SAHOS moderado-severo [163]. De igual modo, la población bajo estudio podría extenderse para aumentar la generalización de los resultados, por ejemplo, incluyendo diferentes tipos de oxímetros y realizando comparaciones entre diferentes poblaciones formadas por niños con síndromes craneofaciales o alteraciones genéticas, entre otros.

Así mismo, las metodologías propuestas se han centrado en clasificadores automáticos binarios [161-163]. Aunque estos clasificadores son técnicas muy útiles como herramientas de análisis automático en el *screening* de esta enfermedad, sería interesante desarrollar un modelo de reconocimiento de patrones capaz de clasificar a los pacientes en cuatro categorías según la gravedad del SAHOS (no SAHOS, SAHOS leve, moderado y grave). LDA [87,101,114,115] y RL [20,41,98,102] han sido utilizados predominantemente como clasificadores binarios en el diagnóstico de esta enfermedad, siendo el modelo de RL el que podría ser considerado como el clasificador de referencia en el contexto del reconocimiento automático de patrones como metodología diagnóstica de SAHOS infantil [161-163]. LDA requiere que todas las variables de entrada sigan una distribución normal y mismas varianzas, asumiendo que no siempre coincide con el patrón de clasificación real. RL proporciona un enfoque más general, que encaja mejor con las características del problema bajo estudio. No obstante, como técnicas de reconocimiento automático de patrones, las redes neuronales artificiales o las SVM ya han demostrado su utilidad en el contexto del SAHOS en adultos [112,191-193], por lo que sería necesario estudiar extensivamente su validez en el contexto de SAHOS infantil, en el que ya se están publicando los primeros trabajos [99,117,118,190]. Respecto a la extracción de características procedentes de la oximetría nocturna, nuestros resultados sugieren que los métodos de procesado no lineal basados en la MSE y en la dinámica simbólica aportan información relevante. En este sentido, otras técnicas como la transformada wavelet, con un enfoque escala-frecuencia, podría ser también una metodología complementaria a las

características de la MSE y de la dinámica simbólica.

Las metodologías propuestas [161-163], a pesar de mostrar su utilidad en el diagnóstico del SAHOS pediátrico leve y SAHOS moderado-a-severo, tienen todavía que incrementar su efectividad en la detección de niños sin SAHOS (IAH <1 evento/h). Un posible enfoque podría ser la incorporación de diferentes etapas de *screening*, de manera que, si el resultado del modelo propuesto basado en oximetría indicara que el niño no tiene SAHOS se recurriría a un examen más profundo utilizando otro clasificador con un alto NPV. Así, se podría minimizar el número de PSG realizadas en las unidades de sueño. Otro posible enfoque podría consistir en incorporar otras fuentes de información, como datos de historia clínica o combinación de otras señales biomédicas, como el flujo aéreo o la frecuencia de pulso. Sería conveniente que esas señales procedieran del mismo sensor, para que la ventaja de la sencillez de la herramienta de diagnóstico propuesta no se viera comprometida. Los dispositivos de pulsioximetría proporcionan realmente dos señales derivadas de la fotopletismografía, la SpO<sub>2</sub> y la frecuencia de pulso, por lo que se podrían utilizar las características derivadas de estos dos registros para mejorar el rendimiento diagnóstico de los clasificadores automáticos. En la línea de investigación desarrollada en esta Tesis, se ha utilizado únicamente la señal de SpO<sub>2</sub>. Sin embargo, otros autores han demostrado la utilidad de la frecuencia de pulso para obtener información adicional sobre la presencia de SAHOS en niños [87,114,115].

Finalmente, en la presente Tesis Doctoral se ha utilizado el *Phone Oximeter*, un dispositivo portátil y muy sencillo que combina un pulsioxímetro con un *smartphone*, lo que permite disminuir la intrusividad al niño. Sin embargo, es necesario destacar que en dicho estudio la señal de SpO<sub>2</sub> procedente del pulsioxímetro se adquirió en el laboratorio de sueño [163]. Dado que es un dispositivo portátil, su mayor utilidad se conseguiría realizando los estudios en el domicilio del paciente. Por ello, serían necesarios trabajos adicionales que validen esta metodología en un entorno no supervisado.

## 6.6 Contribuciones originales

En la presente Tesis Doctoral se han diseñado y evaluado diferentes metodologías basadas en el análisis automático de la oximetría nocturna como herramienta diagnóstica de SAHOS en niños, validadas tanto en el ámbito hospitalario como domiciliario. Los modelos automáticos propuestos han alcanzado una alta precisión diagnóstica, ofreciendo

información relevante y complementaria a los índices clásicos y mejorando el rendimiento diagnóstico de la oximetría nocturna.

Las principales contribuciones de esta investigación se describen a continuación:

- Se aportan nuevas evidencias científicas sobre la utilidad de la oximetría nocturna como herramienta sencilla, precisa y segura alternativa a la PSG utilizada para el *screening* de SAHOS en niños con alta probabilidad *pre-test*.
- Se han diseñado y validado metodologías de procesado automático y técnicas de reconocimiento de patrones de una única señal, la SpO<sub>2</sub>, que alcanzan una alta precisión diagnóstica y ofrecen información relevante y complementaria a los índices de desaturación clásicos, mejorando la capacidad diagnóstica de la oximetría como herramienta simplificada de diagnóstico de SAHOS en la infancia.
- Se han encontrado nuevas métricas no lineales derivadas de la MSE y de la dinámica simbólica aplicadas a la señal de oximetría que maximizan las diferencias entre niños con SAHOS y niños sin enfermedad.
- Se ha validado la utilidad de la oximetría domiciliaria no supervisada como test de *screening* de SAHOS en niños, con un alto poder de discriminación de la enfermedad.
- Se ha validado la efectividad del registro y procesado automático de la señal de oximetría mediante tecnologías móviles (*Phone Oximeter*), lo que permite disminuir la intrusividad en el niño e incrementar la accesibilidad al diagnóstico.

A continuación, se enumeran los 4 artículos que forman parte de la presente Tesis Doctoral, presentada como compendio de publicaciones:

1. Álvarez D, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Barroso-García V, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F, Garde A. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea. *Physiological Measurement* 2018; 39(10): 104002.
2. Del Campo F, **Crespo A**, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2018; 12(8): 665-681.
3. **Crespo A**, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-

Hernández A, Gozal D, Hornero R, del Campo F. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 2018; 22(4): 1063-1073.

4. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Hornero R, del Campo F. Multiscale entropy analysis of unattended oximetric recordings to assist in the screening of paediatric sleep apnoea at home. *Entropy* 2017; 19: 284.

## 6.7 Líneas futuras

Para poder validar y extender los resultados de la presente Tesis Doctoral sería conveniente realizar estudios multicéntricos con grandes tamaños muestrales, que permitan efectuar una mejor caracterización de las metodologías de procesado automático y de las técnicas de reconocimiento de patrones de la oximetría nocturna. De la misma manera, deberían llevarse a cabo tanto en el hospital como en el domicilio del paciente, incluyendo la validación de diferentes tipos de oxímetros de alta resolución. Las poblaciones bajo estudio deberían estar formadas por grupos de niños sin enfermedad y con enfermedad de forma balanceada, así como según el grado de gravedad, incluyendo tamaños muestrales similares de pacientes con SAHOS leve, moderado y severo. Esto es necesario para conseguir un rendimiento más preciso de las metodologías automáticas. Igualmente, se deberían incluir diferentes subgrupos específicos de niños con alteraciones genéticas y anatómicas, entre otras, para estudiar la eficacia de estas herramientas en poblaciones de pacientes más complejos. De forma similar, también resultaría interesante evaluar el rendimiento diagnóstico de las técnicas automáticas basadas en la oximetría a la hora de realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes tras recibir tratamiento.

En la presente Tesis Doctoral se han utilizado diferentes clasificadores binarios, sin embargo, sería de interés poder diseñar y validar otros modelos de reconocimiento de patrones más complejos capaces de clasificar a los pacientes en las cuatro categorías según la gravedad del SAHOS (no SAHOS, SAHOS leve, moderado y grave) o estimar el IAH. Con este objetivo, los nuevos enfoques de *deep learning* tienen mucho que aportar a corto y medio plazo.



Finalmente, en la presente investigación se ha utilizado el *Phone Oximeter* como dispositivo portátil que incorpora un pulsioxímetro, aunque utilizado en el ámbito hospitalario. Por ello, sería necesario validar esta herramienta diagnóstica en un contexto domiciliario, lugar habitual donde descansa el niño y, por tanto, lugar donde el paciente tendrá una mayor eficiencia del sueño. En un futuro, las tecnologías de comunicación y, sobre todo, las aplicaciones de *smartphones* relacionadas con la salud, permitirán la implementación real de estas técnicas domiciliarias de diagnóstico de SAHOS y de su monitorización.



## 7. CONCLUSIONES

1. El análisis automático de la oximetría nocturna mediante técnicas de procesado de señal y reconocimiento de patrones alcanzó una precisión diagnóstica superior a la obtenida por los índices clásicos de oximetría en niños con alta probabilidad *pre-test* de SAHOS.
2. La combinación de características no lineales derivadas de la entropía de múltiples escalas y de la dinámica simbólica con variables oximétricas convencionales permitió incrementar la capacidad diagnóstica de la oximetría como herramienta simplificada de ayuda al diagnóstico de SAHOS infantil, tanto en un entorno hospitalario como domiciliario.
3. Los modelos de clasificación basados en regresión logística binaria aplicados a las características extraídas de la señal de oximetría nocturna hospitalaria mantuvieron una alta precisión diagnóstica independientemente de los niveles de gravedad de SAHOS infantil.
4. De todos los clasificadores automáticos basados en la oximetría hospitalaria, el modelo de análisis discriminante cuadrático demostró la mejor capacidad de *screening* de SAHOS infantil para el umbral de diagnóstico más restrictivo (IAH  $\geq 1$  evento/h).

5. En un entorno no supervisado, el modelo de regresión logística compuesto por variables procedentes de la oximetría nocturna también alcanzó un rendimiento diagnóstico elevado en la detección de niños con sospecha de SAHOS para un punto de corte de  $IAH \geq 3$  eventos/h, superando en un 7.5% la precisión obtenida por los índices clásicos de oximetría.
6. Las técnicas no lineales de procesado de señales biomédicas incrementaron la precisión diagnóstica de la oximetría portátil adquirida mediante el *Phone Oximeter*, validando su eficacia como herramienta poco intrusiva para la detección del SAHOS infantil moderado-a-severo.

# ANEXO – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

## A.1 Publicaciones en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (13)

1. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, **Crespo A**, del Campo F, Hornero R. Evaluation of machine-learning approaches to estimate sleep apnea severity from at-home oximetry recordings. *IEEE J Biomed Health Inform* 2019; 23(2): 882-892.
2. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Goza L, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Wavelet analysis of oximetry recordings to assist in the automated detection of moderate-to-severe pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome. *PLoS One* 2018; 13(12): e0208502.
3. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Goza L, Gutierrez-Tobal GC, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Detrended fluctuation analysis of the oximetry signal to assist in paediatric sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol Meas* 2018; 39: 114006.
4. Del Campo F, **Crespo A**, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(8): 665-681.
5. Álvarez D, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Barroso-García V, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F, Garde A. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea. *Physiol Meas* 2018; 39: 104002.
6. **Crespo A**, Álvarez D, Kheirandish-Goza L, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Gozal D, Hornero R, del Campo F. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2018; 22(4): 1063-1073.
7. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Goza L, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Utility of bispectrum in the

- screening of pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome using oximetry recordings. *Comput Methods Programs Biomed* 2018; 156: 141-149.
8. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Hornero R, del Campo F. Multiscale entropy analysis of unattended oximetric recordings to assist in the screening of paediatric sleep apnoea at home. *Entropy* 2017; 19: 284.
  9. Almendros I, **Crespo A**, Tura-Ceide O, Bonsignore MR. Clinical physiology and sleep: insights from the European Respiratory Society Congress 2017. *J Thorac Dis* 2017; 9(Suppl 16): S1532-S1536.
  10. Andrés-Blanco AM, Álvarez D, **Crespo A**, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, del Campo F. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2017; 12(11): e0188094.
  11. Hornero R, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Álvarez D, Dayyat EA, Xu Z, Huang Y, Kakazu MT, Li AM, Van Eyck A, Brockmann PE, Ehsan Z, Simakajornboon N, Kaditis AG, Vaquerizo-Villar F, **Crespo A**, Sans Capdevila O, von Lukowicz M, Terán-Santos J, del Campo F, Poets CF, Ferreira R, Bertran K, Zhang Y, Schuen J, Verhulst S, Gozal D. Nocturnal oximetry-based evaluation of habitually snoring children. *Am J Respir and Crit Care Med* 2017; 196(12): 1591-1598.
  12. Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Irregularity and variability analysis of airflow recordings to facilitate the diagnosis of paediatric sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Entropy* 2017; 19: 447.
  13. Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, Gutiérrez-Tobal GC, **Crespo A**, Kheirandish-Gozal L, Hornero R, Gozal D, Terán-Santos J, del Campo F. Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: an alternative to respiratory polygraphy in unattended settings. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(5): 693-702.

## A.2 Capítulos de libro (1)

1. Del Campo F, Arroyo CA, **Crespo A**, de Frutos JF, Zamarrón C. Síndrome de apnea central del sueño. Manual SEPAR de Neumología y Cirugía Torácica. 2018. ISBN: 978-84-09-01621-1.

## A.3 Proyectos de investigación (15)

1. Título: Estimación automática de la capacidad cognitiva en niños con apnea del sueño. Diseño, desarrollo y validación de un test de deterioro cognitivo basado en el análisis del electroencefalograma nocturno adquirido en el domicilio (COGNITION).  
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Referencia: RTC-2017-6516-1).  
Investigadores principales: Mayoral A, Hornero R, del Campo F.  
Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.  
Cuantía: 256682 €. Duración: 01/11/18 – 31/12/21.
2. Título: Simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño infantil mediante nuevas técnicas de procesamiento de señales cardiorrespiratorias. Simplicity.  
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad (Referencia: DPI2017-84280-R).  
Investigadores principales: Hornero R y del Campo F.  
Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.  
Cuantía: 187550 €. Duración: 01/01/2018 – 31/12/2021.
3. Título: Asociación entre los trastornos respiratorios del sueño y el pronóstico del melanoma. Estudio longitudinal y multicéntrico en 443 pacientes con melanoma cutáneo maligno.  
Entidad Financiadora: Instituto de Salud Carlos III (Referencia: PI16/10772).  
Investigador principal: Martínez-García MA.  
Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.  
Duración: 2016-2020.

4. Título: Evaluación de la utilidad diagnóstica de un clasificador basado en máquinas vector soporte (SVM) en la ayuda al diagnóstico de la apnea del sueño infantil mediante procesado automático de la señal de oximetría nocturna.  
Entidad Financiadora: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Referencia: 153/2015).  
Investigador principal: **Crespo A.**  
Cuantía: 6000 €. Duración: 12 meses (01/06/2016-31/05/2017).
5. Título: Aplicación de redes neuronales artificiales al flujo aéreo monocanal para estimar el nivel de severidad en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño.  
Entidad Financiadora: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Referencia: 158/2015).  
Investigador principal: De Frutos JF.  
Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.  
Cuantía: 12000 €. Duración: 12 meses (01/06/2016-31/05/2017).
6. Título: Estudio comparativo de la utilidad de la polisomnografía domiciliar frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño.  
Entidad Financiadora: Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria.  
Investigador principal: **Crespo A.**  
Cuantía total: 2500 €. Duración: 12 meses (01/07/2016-30/06/2017)
7. Título: Utilidad de una red neuronal basada en características demográficas y de oximetría nocturna como método ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en niños.  
Entidad Financiadora: Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria.  
Investigador principal: Del Campo F.  
Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.  
Cuantía total: 2500 €. Duración: 12 meses (01/07/2016-30/06/2017).
8. Título: Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (Proyecto ScreenOx).



- Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad, Convocatoria Retos-Colaboración del Programa Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación Orientada a los Retos de la Sociedad (Referencia: RTC-2015-3446-1).
- Participantes: Oxigen Salud, Five Flames Mobile, HURH, Universidad de Valladolid.
- Investigador principal: Blanco J, Ortega V, Del Campo F, Hornero R.
- Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.
- Cuantía: 428339 €. Duración: 02/12/2015 – 30/4/2018.
9. Título: Estudio RENAS “Efecto de la CPAP en el deterioro de la función renal en estadios tempranos de Enfermedad Renal Crónica”. Estudio multicéntrico.
- Entidad financiadora: FIS PI15/00137, SEPAR 2016, Neumosur 2/2015, SEAR 2015, RESMED FOUNDATION La Jolla (California).
- Investigador Principal: Corral J.
- Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.
10. Título: Advent-HF Trial. Estudio Multicéntrico Aleatorio para evaluar los efectos de ventilación servo-adaptativa (ASV) sobre la supervivencia y frecuencia de ingresos hospitalarios cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y SAHOS y/o SAHCS (IAH >15).
- Investigador principal: Bradley D.
- Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.
- Cuantía: 15000 €. Duración: 01/10/2014-Act.
11. Título: Reconocimiento automático de patrones de la señal de oximetría para el diagnóstico domiciliario del síndrome de apnea hipopnea del sueño.
- Entidad financiadora: Conserjería de Educación de la Junta de Castilla y León (Referencia: VA059U13).
- Investigador principal: Hornero R.
- Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.
- Cuantía: 35000 €. Duración: 01/05/2014 - 31/12/2016.
12. Título: Utilidad clínica de una red neuronal comparada con la polisomnografía en el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño en pacientes con EPOC.
- Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (Referencia: GRS 752/A/13).
- Investigador principal: Del Campo F.

Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.

Cuantía: 17100 €. Duración: 12 meses (01/01/2013-31/12/2013)

13. Título: Utilidad de la poligrafía respiratoria como método diagnóstico en la sospecha clínica de síndrome de apnea hipopnea del sueño en pacientes embarazadas.

Entidad financiadora: Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria.

Investigador principal: Del Campo F.

Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.

Cuantía: 2000 €. Duración: 12 meses (10/05/2013 - 09/05/2014).

14. Título: Estimación automática del IAH mediante redes neuronales como ayuda diagnóstica en el síndrome de apnea del sueño.

Entidad financiadora: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (Referencia: 265/2012).

Investigador principal: Del Campo F.

Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.

Cuantía: 12000 €. Duración: 24 meses (2013-2015).

15. Título: Utilidad de una red neuronal basada en variables clínicas como ayuda al diagnóstico en pacientes con sospecha de síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Entidad financiadora: IV Jornadas de Investigación en Atención Familiar y Comunitaria.

Investigador principal: Mayor T.

Responsabilidad en el proyecto: Investigador colaborador.

## **A.4 Congresos internacionales, nacionales y regionales (75)**

### **Comunicaciones orales (46)**

#### **Internacionales (11)**

1. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Improving the diagnostic ability of oximetry recording in pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome by means of multiclass adaboost. 40<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Honolulu, Hawaii (EE.UU.). 17-21

- Julio 2018.
2. Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Bispectral analysis to enhance oximetry as a simplified alternative for pediatric sleep apnea diagnosis. 40<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Honolulu, Hawaii (EE.UU.). 17-21 Julio 2018.
  3. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Martín-Montero A, **Crespo A**, del Campo F, Hornero R. Pulse rate variability analysis to enhance oximetry as at-home alternative for sleep apnea diagnosing. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018. Praga (República Checa). 3-8 Junio 2018.
  4. Gutiérrez-Tobal GC, de Frutos JF, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Hornero R. A bayesian neural network approach to compare the spectral information from nasal pressure and thermistor airflow in the automatic sleep apnea severity estimation. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Seul (Korea). 11-15 Julio 2017.
  5. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, Kheirandish-Goza L, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Usefulness of discrete wavelet transform in the analysis of oximetry signals to assist in childhood sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosis. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Seul (Korea). 11-15 Julio 2017.
  6. **Crespo A**, Álvarez D González, L. Kheirandish-Goza, Gutiérrez-Tobal GC, Philby MF, Mohammadi M, Hornero R, Gozal D, del Campo F. Automated analysis of overnight oximetry recordings by means of support vector machines to assist in the diagnosis of paediatric sleep apnoea. 26Th International Congress of the European Respiratory Society. Londres (Reino Unido). 3-7 Septiembre 2016.
  7. **Crespo A**, Andrés AM, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Arroyo CA, de Frutos JF, Ruiz T, Juez L, Hornero R, del Campo F. Assessment of an automated neural network based on unsupervised oximetry at home in the diagnosis of patients with moderate-to-severe SAHS and COPD. 26Th International Congress of the European

- Respiratory Society. Londres (Reino Unido). 3-7 Septiembre 2016.
8. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, **Crespo A**, Arroyo CA, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, del Campo F, Hornero R. Multi-class adaboost to detect sleep apnea-hypopnea syndrome severity from oximetry recordings obtained at home. 2016 Global Medical Engineering Physics Exchanges/ Pan American Health Care Exchanges. Madrid (España). 4-9 Abril 2016.
  9. Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, **Crespo A**, Arroyo CA, del Campo F, Hornero R. Automated analysis of unattended portable oximetry by means of bayesian neural networks to assist in the diagnosis of sleep apnea. 2016 Global Medical Engineering Physics Exchanges/ Pan American Health Care Exchanges. Madrid (España). 4-9 Abril 2016.
  10. Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, **Crespo A**, Philby MF, Mohammadi M, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Automated analysis of nocturnal oximetry as screening tool for childhood obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Biomedical Engineering. Milano (Italia). 25-29 Agosto 2015.
  11. Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, Álvarez D, **Crespo A**, Philby MF, Mohammadi M, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Analysis and Classification of Oximetry Recordings to Predict Obstructive Sleep Apnea Severity in Children. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Biomedical Engineering. Milano (Italia). 25-29 Agosto 2015.

### **Nacionales (22)**

1. Comunicación “Selección Plata” Trastornos Respiratorios del Sueño: Álvarez D, Garde A, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F. Caracterización del registro portátil de oximetría nocturna mediante técnicas de dinámica simbólica en niños con sospecha de apnea del sueño. 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Palma de Mallorca. 3 Junio 2018.
2. Comunicación “Selección Plata” Trastornos Respiratorios del Sueño: Cerezo-Hernández A, Ruíz T, Alonso MJ, **Crespo A**, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, del Campo F. Relación entre los polimorfismos de Apolipoproteína E e hipertensión

- arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Palma de Mallorca. 3 Junio 2018.
3. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Utilidad de los patrones binarios locales aplicados a la señal de oximetría en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño en niños. XXVI Reunión Anual de la SES 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
  4. Cerezo-Hernández A, Andrés AM, Álvarez D, **Crespo A**, Arroyo CA, de Frutos JF, Gómez A, del Campo F. Utilidad diagnóstica del cuestionario de Berlín como método de screening del síndrome de apnea obstructiva del sueño moderada-severa en pacientes con EPOC. XXVI Reunión Anual de la SES 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
  5. Álvarez D, Garde A, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F. Utilidad de la dinámica simbólica para el análisis del registro portátil de oximetría mediante un smartphone en la ayuda al diagnóstico de la apnea del sueño infantil. XXVI Reunión Anual de la SES 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
  6. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Barroso-García V, Vaquerizo-Villar F, Martín-Montero A, **Crespo A**, del Campo F, Hornero R. Aplicación de la entropía espectral a la señal de variabilidad de pulso para incrementar el potencial de la oximetría en el diagnóstico de la apnea del sueño a domicilio. XXVI Reunión Anual de la SES 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
  7. Cerezo-Hernández A, Ruíz T, Alonso MJ, **Crespo A**, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, del Campo F. Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína-e e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. XXVI Reunión Anual de la SES 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
  8. Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, Romero R, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Análisis de diferencias de segundo orden aplicado a la señal de flujo aéreo monocanal para la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño en niños. Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Bilbao.

29 Noviembre - 1 Diciembre 2017.

9. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, Romero R, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) en los registros de oximetría para la ayuda en el diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño infantil. Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Bilbao. 29 Noviembre - 1 Diciembre 2017.
10. Díez N, Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, Hornero R, Gozal D, Terán-Santos J, del Campo F. Screening automático de niños con alta sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño mediante oximetría nocturna domiciliaria. XXXIX Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Córdoba. 4-6 Mayo 2017.
11. Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, Cerezo-Hernández A, López G, Kheirandish-Gozal L, Gozal D, Hornero R, del Campo F. Transformada wavelet de la señal de oximetría nocturna y variables antropométricas en la ayuda al diagnóstico automático de la apnea del sueño infantil. XXV Reunión Anual de la SES 2017. Santander. 20-22 Abril 2017.
12. Gutiérrez-Tobal GC, de Frutos JF, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, **Crespo A**, del Campo F, Hornero R. Estimación de la severidad de la apnea del sueño mediante redes neuronales bayesianas entrenadas con información espectral del flujo aéreo de sonda de presión y termistor. XXV Reunión Anual de la SES 2017. Santander. 20-22 Abril 2017.
13. Cerezo-Hernández A, **Crespo A**, Arroyo CA, Álvarez D, Ruiz T, de Frutos JF, Gutiérrez-Tobal GC, Álvaro TM, Hornero R, del Campo F. Estudio comparativo de la utilidad de la polisomnografía domiciliaria frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño. XXV Reunión Anual de la SES 2017. Santander. 20-22 Abril 2017.
14. Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, Kheirandish-Gozal L, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Análisis de la señal de oximetría mediante la densidad espectral de potencia y bispectrum en la ayuda al diagnóstico de la apnea infantil. XXXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Valencia. 23-25 Noviembre 2016.

15. Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Gozal L, Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, **Crespo A**, del Campo F, Gozal D, Hornero R. Análisis espectral de la señal de flujo aéreo como ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en niños. XXXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Valencia. 23-25 Noviembre 2016.
16. López G, Barco A, **Crespo A**, Juez L, Álvaro TM, Cerezo-Hernández A, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T, del Campo F. Calidad de Sueño autopercebida durante la realización de un estudio polisomnográfico nocturno. XXIV Reunión Anual de la SES 2016. Valladolid. 31 Marzo - 2 Abril 2016.
17. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Kheirandish-Gozal L, Hornero R, Gozal D, del Campo F. Análisis automático mediante regresión logística de la señal de oximetría nocturna en niños con sospecha de Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño. XXIV Reunión Anual de la SES 2016. Valladolid. 31 Marzo - 2 Abril 2016.
18. Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, **Crespo A**, Arroyo CA, de Frutos JF, Hornero R, del Campo F. Diseño y validación de una red neuronal bayesiana basada en la oximetría domiciliaria como ayuda al diagnóstico de la apnea del sueño. XXIV Reunión Anual de la SES 2016. Valladolid. 31 Marzo - 2 Abril 2016.
19. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Kheirandish-Gozal L, Gozal D, del Campo F, Hornero R. Modelos de máquinas de vector soporte aplicados sobre la oximetría nocturna para la detección automática de niños con síndrome de la apnea-hipopnea del sueño severo. XXIV Reunión Anual de la SES 2016. Valladolid. 31 Marzo - 2 Abril 2016.
20. Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, **Crespo A**, Arroyo CA, del Campo F, Hornero R. Evaluación de un protocolo de *screening* de apnea del sueño basado en el análisis automático de la oximetría no supervisada. XXXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Madrid. 4-6 Noviembre 2015.
21. **Crespo A**, Alonso ML, Hornero R, Álvarez D, Terán J, Gutiérrez-Tobal GC, del Campo F. Análisis automático de la señal de oximetría en el domicilio del paciente como método de ayuda en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños. XXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. Lleida. 12-14 Marzo 2015.

22. **Crespo A**, del Campo F, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R. Estudio comparativo entre la oximetría domiciliaria versus hospitalaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño. XXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. San Sebastián. 2-5 Abril 2014.

### Regionales (13)

1. Cerezo-Hernández A, Álvaro TM, Gómez A, Terranova MD, Ruiz T, Alonso MJ, **Crespo A**, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, del Campo F. Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. XXXVII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Valladolid. 11-12 Mayo 2018.
2. Cerezo-Hernández A, Andrés AM, Álvarez D, LópezG, Álvaro TM, Gómez A, Arroyo CA, **Crespo A**, de Frutos JF, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, López C, del Campo F. Utilidad diagnóstica de la pulsioximetría nocturna domiciliaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC como comorbilidad. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. 12-13 Mayo 2017.
3. Cerezo-Hernández A, Andrés AM, Álvarez D, López G, Álvaro TM, Gómez A, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, del Campo F. Estudio comparativo de la utilidad diagnóstica de la pulsioximetría nocturna domiciliaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC. 43º Congreso Neumosur Málaga. 23-25 Marzo 2017.
4. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Arroyo CA, Hornero R, de Frutos JF, Ruiz T, del Campo F. Diseño y evaluación de un test de screening basado en el procesado automático de la oximetría nocturna domiciliaria como ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño en atención primaria. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Segovia. 6-7 Mayo 2016.
5. Cerezo-Hernández A, **Crespo A**, Juez L, López G, Álvaro TM, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Arroyo CA, de Frutos JF, Hornero R, del Campo F. Estudio de



- satisfacción del paciente en la comparación de pulsioximetría domiciliaria vs polisomnografía hospitalaria en pacientes con sospecha de trastornos respiratorios del sueño. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Segovia. 6-7 Mayo 2016.
6. Juez L, Barco A, **Crespo A**, Álvaro TM, Cerezo-Hernández A, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T, del Campo F. Doctor, no he dormido. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Segovia. 6-7 Mayo 2016.
  7. **Crespo A**, del Campo F, Juez L, López G, Álvaro TM, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R. Eficacia diagnóstica de la pulsioximetría nocturna en el ámbito domiciliario frente al hospitalario en pacientes con sospecha de Síndrome de apnea hipopnea del sueño. XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Salamanca. 15-16 Mayo 2015.
  8. López G, **Crespo A**, Juez L, Álvaro TM, Moche J, Arroyo CA, de Frutos JF, Ruiz T, del Campo F. Tendencia y relación IMC-IAH en los últimos 10 años. XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Salamanca. 15-16 Mayo 2015.
  9. Juez L, **Crespo A**, López G, Álvaro TM, de Frutos JF, Ruiz T, Arroyo CA, del Campo F. Evaluación de la función renal en pacientes con trastornos respiratorios del sueño. XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Salamanca. 15-16 Mayo 2015.
  10. **Crespo A**, del Campo F, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R. Estudio comparativo entre la oximetría domiciliaria versus hospitalaria en pacientes con trastornos del sueño. XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Palencia. 9-10 Mayo 2014.
  11. Juez L, **Crespo A**, Arroyo CA, Hornero R, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Ruiz T, López G, de Frutos JF, Sánchez A, Andrés AM, Moche J, Tijero B, del Campo F. Trastornos respiratorios del sueño y obesidad. XXXIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Palencia. 9-10 Mayo 2014.

12. **Crespo A**, Alonso MJ, Juez L, Marulanda R, Ruiz T, Arroyo CA, de Frutos JF, del Campo F. Polimorfismos de la encima conversora de la angiotensina. Su asociación con el síndrome de apnea hipopnea del sueño e hipertensión arterial. XXXII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Ponferrada. 10-11 Mayo 2013.
13. Del Campo F, Gómez J, Álvarez D, Marcos JV, Gutiérrez-Tobal GC, Arroyo CA, de Frutos JF, Ruiz T, **Crespo A**, Hornero R. Variabilidad de la frecuencia cardiaca evaluada por métodos no lineales en pacientes con SAHS. Su relación con la gravedad. XXXII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Ponferrada. 10-11 Mayo 2013.

### **Posters (Discusión/Exposición) (29)**

#### **Internacionales (10)**

1. Álvarez D, Garde A, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F. Usefulness of symbolic dynamics to characterize oximetric recordings from a smartphone in the detection of pediatric sleep apnea. European Respiratory Society International Congress 2018. Paris (Francia). 15-19 Septiembre 2018.
2. Cerezo-Hernández A, Ruíz T, Alonso MJ, **Crespo A**, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, del Campo F. Apolipoprotein E polymorphisms and incident arterial hypertension in obstructive sleep apnea patients. A prospective cohort study. European Respiratory Society International Congress 2018. Paris (Francia). 15-19 Septiembre 2018.
3. **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, Cerezo-Hernández A, López G, Kheirandish-Gozal L, Gozal D, Hornero R, del Campo F. Automated detection of childhood sleep apnea using discrete wavelet transform of nocturnal oximetry and anthropometric variables. European Respiratory Society International Congress 2017. Milán (Italia). 9-13 Septiembre 2017.
4. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Andrés AM, de Frutos JF, Hornero R, del Campo F. Assessment of a support vector machine

- classifier for the detection of sleep apnea at-home in COPD patients. American Thoracic Society 113th Annual Conference. Washington (EE.UU.). 19-24 Mayo 2017.
5. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Álvaro TM, Arroyo CA, Hornero R, del Campo F. Automated apnea-hypopnea index estimation by means of neural networks to assist in the diagnosis of sleep apnea in adults. American Thoracic Society 2016 International Conference. San Francisco (EE.UU.). 13-18 Mayo 2016.
  6. **Crespo A**, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Philby MF, Mohammadi M, Hornero R, Gozal D, del Campo F. Assessment of a support vector machine classifier in the context of overnight oximetry-based pediatric sleep apnea diagnosis. American Thoracic Society 2016 International Conference. San Francisco (EE. UU.). 13-18 Mayo 2016.
  7. **Crespo A**, del Campo F, Hornero R, Álvarez D, Terán J, Gutiérrez-Tobal GC, Alonso ML. Usefulness of linear discriminant analysis of overnight oximetry from respiratory polygraphy at home to assist in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. European Respiratory Society International Congress 2015. Amsterdam, Netherlands. 26-30 Septiembre 2015.
  8. **Crespo A**, del Campo F, Gómez J, Álvarez D, Marcos JV, Hornero R. Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with sleep apnea hypopnea syndrome (SAHS). A severity study. 5Th World Congress on Sleep Medicine. Valencia (España). 29 Septiembre - 2 Octubre 2013.
  9. **Crespo A**, del Campo F, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and hypertension in obstructive sleep apnea syndrome patients. 5Th World Congress on Sleep Medicine. Valencia (España). 29 Septiembre - 2 Octubre 2013.
  10. Zamarrón C, del Campo F, de Frutos JF, Arroyo CA, Durán M, Fernández I, **Crespo A**, Alonso MJ. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and hypertension in obstructive sleep apnea syndrome patients. American Thoracic Society International Conference. Filadelfia (EE.UU.). 17-22 Mayo 2013.

**Nacionales (19)**

1. Álvarez D, Cerezo-Hernández A, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Moreno F, Arroyo CA, Ruíz T, Hornero R, del Campo F. Estimación automática del índice de apnea-hipopnea mediante los registros de oximetría y flujo aéreo realizados en el domicilio. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Santiago de Compostela. 13-16 Junio 2019.
2. Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, **Crespo A**, Moreno F, Vaquerizo-Villar F, Cerezo-Hernández A, Barroso-García V, del Campo F, Hornero R. Screening automático de la apnea del sueño a partir de la pulsioximetría domiciliaria. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Santiago de Compostela. 13-16 Junio 2019.
3. Terranova MD, Arroyo CA, Álvarez D, Cerezo-Hernández A, **Crespo A**, Moreno F, de Frutos JF, Ruiz T, Andrés-Blanco AM, Gómez A, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Hornero R, del Campo F. Estudio comparativo entre la polisomnografía hospitalaria y domiciliaria en pacientes con sospecha moderada-alta de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Resultados finales. 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Santiago de Compostela. 13-16 Junio 2019.
4. Álvarez D, Cerezo-Hernández A, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Vaquerizo-Villar F, Barroso-García V, Arroyo CA, Ruiz T, Hornero R, del Campo F. Comparación de tests de screening automático de estimación del índice de apnea-hipopnea basados en oximetría y flujo aéreo no supervisados frente a la polisomnografía domiciliaria. XXVII Reunión Anual de la SES. Vitoria-Gasteiz. 11-13 Abril 2019.
5. **Crespo A**, Cerezo-Hernández A, Álvarez D, Arroyo CA, de Frutos JF, Álvaro TM, López G, Gómez A, Moreno F, del Campo F. Adherencia al tratamiento con CPAP a largo plazo. 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Palma de Mallorca. 31 Mayo - 3 Junio 2018.
6. Palacio L, Díez N, **Crespo A**, Aguiar P, Moreno F, Benito H, Arroyo CA, del Campo F. Análisis de los niños derivados a la consulta de neumología pediátrica en los que se sospechó SAHS. XL Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Pamplona. 3-5 Mayo 2018.

7. **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Juez L, Álvarez D, Arroyo CA, del Campo F, de Frutos JF, Hornero R. Estimación automática de la severidad de la apnea del sueño mediante una red neuronal artificial aplicada al flujo aéreo monocanal. 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid. 2-5 Junio 2017.
8. Cerezo-Hernández A, Andrés AM, Álvarez D, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Ruiz T, de Frutos JF, Hornero R, del Campo F. Evaluación de un clasificador automático basado en máquinas vector soporte para la detección domiciliaria de la apnea del sueño en pacientes con EPOC. 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid. 2-5 Junio 2017.
9. Álvaro TM, Álvarez D, **Crespo A**, Mayoral A, Arribas S, Poves S, Cerezo-Hernández A, Ruiz T, de Frutos JF, Arroyo CA, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, del Campo F. Utilidad de la polisomnografía no supervisada en el domicilio en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño: un estudio comparativo. 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid. 2-5 Junio 2017.
10. **Crespo A**, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Philby MF, Mohammadi M, Hornero R, Gozal D, del Campo F. Evaluación de un clasificador máquina vector soporte en la ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño en niños. 49 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Granada. 10-13 Junio 2016.
11. **Crespo A**, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Arroyo CA, Hornero R, de Frutos JF, del Campo F. Diseño y evaluación de un test de screening de apnea del sueño mediante procesamiento automático de la oximetría domiciliaria. 49 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Granada. 10-13 Junio 2016.
12. López G, Sañudo S, Juez L, Álvaro TM, Cerezo-Hernández A, Arroyo CA, de Frutos JF, **Crespo A**, Ruiz T, del Campo F. Grupo CPAP y grupos de riesgo clínico en pacientes con síndrome de apnea del sueño. 49 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Granada. 10-13 Junio 2016.
13. Campos F, Queipo C, Sánchez A, Jurado B, Cordero J, Gómez T, Abad A, Reyes N, Terán J, Caballero J, Martín M, Encabo A, Martínez MA, Sacristán L, Navarro

- J, Somoza M, Masa F, Sánchez MA, Jara B, Orosa B, **Crespo A**. Efecto del tratamiento con presión positiva continua sobre la calidad de vida en mujeres con apnea obstructiva del sueño. Estudio aleatorizado y controlado. 49 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Granada. 10-13 Junio 2016.
14. **Crespo A**, del Campo F, Álvarez D, Arroyo CA, Gutiérrez-Tobal GC, de Frutos JF, Ruiz T, Hornero R. Estudio comparativo de concordancia entre el análisis de la oximetría en pacientes con sospecha de SAHS, realizados en la unidad del sueño versus domicilio. 48 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Gran Canaria. 5-8 Junio 2015.
15. **Crespo A**, del Campo F, Hornero R, Álvarez D, Terán J, Gutiérrez-Tobal GC, Alonso ML. Utilidad del análisis discriminante lineal aplicado a la señal de oximetría domiciliar en la ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños. 48 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Gran Canaria. 5-8 Junio 2015.
16. Juez L, del Campo F, Ruiz T, Marcos JV, Álvarez D, Arroyo CA, de Frutos JF, **Crespo A**, Hornero R. Estudio comparativo entre un método automático de estimación del índice de apnea hipopnea y la poligrafía respiratoria nocturna en pacientes con sospecha de Síndrome de Apnea Hipopnea del sueño. 47º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Bilbao. 6-9 Junio 2014.
17. Del Campo F, Ruiz T, de Frutos JF, Arroyo CA, **Crespo A**, Juez L. Implicaciones de la realización de guardias durante el período de formación sobre la calidad de sueño y repercusiones sobre la vida diaria. XXI Congreso de la Sociedad Española de Educación Médica. Madrid. 11 Octubre 2013.
18. **Crespo A**, del Campo F, de Frutos JF, Arroyo CA, Izquierdo I, Samaniego R, Alonso MJ. Polimorfismos genéticos y síndrome de apnea del sueño. 46º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Barcelona. 14-17 Junio 2013.
19. Del Campo F, Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, **Crespo A**, Hornero R. Estudio del análisis espectral de la señal de flujo aéreo como método de ayuda en el diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño. 46º Congreso Nacional de la Sociedad

Española de Neumología y Cirugía Torácica. Barcelona. 14-17 Junio 2013.

## A.5 Premios y reconocimientos (10)

1. *Comunicación “Selección Plata”* Trastornos Respiratorios del Sueño: Cerezo-Hernández A, Ruíz T, Alonso MJ, **Crespo A**, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, del Campo F. Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Palma de Mallorca. 3 Junio 2018.
2. *Comunicación “Selección Plata”* Trastornos Respiratorios del Sueño: Álvarez D, Garde A, **Crespo A**, Vaquerizo-Villar F, Gutiérrez-Tobal GC, Cerezo-Hernández A, Ansermino JM, Dumont GA, Hornero R, del Campo F. Caracterización del registro portátil de oximetría nocturna mediante técnicas de dinámica simbólica en niños con sospecha de apnea del sueño. 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Palma de Mallorca. 3 Junio 2018.
3. *Premio a la comunicación:* Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína-e e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. Cerezo-Hernández A, Ruíz T, Alonso MJ, **Crespo A**, Álvarez D, de Frutos JF, Arroyo CA, del Campo F. XXVI Reunión Anual de la SES 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
4. *Publibeca 2017.* Estimación automática de la severidad de la apnea del sueño mediante una red neuronal artificial aplicada al flujo aéreo monocanal (ID: 490).
5. *Segundo premio a la mejor Comunicación Científica de SES 2017:* Transformada wavelet de la señal de oximetría nocturna y variables antropométricas en la ayuda al diagnóstico automático de la apnea del sueño infantil. Álvarez D, Vaquerizo-Villar F, **Crespo A**, Gutiérrez-Tobal GC, Barroso-García V, Cerezo-Hernández A, López G, Kheirandish-Goza L, Goza D, Hornero R, del Campo F. XXV Reunión Anual de la SES 2017. Santander. 21 Abril 2017.
6. *Grant for best abstract in paediatric respiratory physiology 2016:* Automated analysis of overnight oximetry recordings by means of support vector machines to assist in the diagnosis of paediatric sleep apnoea. **Crespo A**, Álvarez D,

- Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Philby MF, Mohammadi M, Hornero R, Gozal D, del Campo F. 26Th International congress of the European Respiratory Society. Londres. 3-7 Septiembre 2016.
7. En virtud del *Programa de Reconocimiento e Incentivación de profesionales que han finalizado en 2015 su residencia en los centros e instituciones sanitarias de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León*, se reconoce a **Andrea Crespo**, especialista en Neumología, su trayectoria profesional durante la residencia incentivándole con un contrato de 3 años en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (15 Julio 2015 - 15 Julio 2018).
  8. *Premio SOCALPAR 2015 a la Comunicación Científica: Eficacia diagnóstica de la pulsioximetría nocturna en el ámbito domiciliario frente al hospitalario en pacientes con sospecha de Síndrome de Apnea Hipopnea del sueño*. **Crespo A**, del Campo F, Juez L, López G, Álvaro TM, de Frutos JF, Arroyo CA, Ruiz T, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R. XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabra de Patología Respiratoria. Salamanca. 15 Mayo 2015.
  9. *Ayuda para la asistencia a Cursos, Congresos y Jornadas Científicas relevantes en el desarrollo de tesis doctorales (Modalidad de Estancias Breves), para la estancia en la Universidad de Chicago (EEUU) desde el 1 de Julio hasta el 30 de Septiembre de 2014*. Universidad de Valladolid. 07 Enero 2015.
  10. *Premio de la AECC en investigación biomédica de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid “Cáncer y trastornos respiratorios durante el sueño”, lema “sueño”*. Del Campo F, **Crespo A**, Ruiz T, Arroyo CA, Juez L, de Frutos JF. 2013.

## **A.6 Estancias en el extranjero (1)**

1. The *University of Chicago Sleep Disorders Center in Chicago (EEUU)* durante los meses de Julio, Agosto y Septiembre de 2014 con objetivo de profundizar sobre los trastornos del sueño en adultos y niños.



## A.7 Ponencias invitadas (11)

1. Diagnóstico del SAHS. Curso “Síndrome de apnea obstructiva del sueño”. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. 28 Mayo 2019.
2. SAHOS en situaciones especiales: niños, mujeres, ancianos. Curso “Síndrome de apnea obstructiva del sueño”. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. 28 Mayo 2019.
3. Uso de aplicaciones móviles como herramienta de manejo del SAHS. Reunión PII de Sueño. Reunión de Invierno Área TRS-VM-CRC. 25 Reunión de invierno conjunta Áreas SEPAR 2018. Salamanca. 22 Noviembre 2018.
4. “Embla Clinical”. Interpretación de eventos respiratorios en adultos. Sesión clínica del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. 9 Noviembre 2016. 0.2 créditos.
5. Un caso diferente en nuestra consulta de Sueño. Sesión clínica del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. 27 Abril 2016. 0.2 créditos.
6. El SAHS en la edad pediátrica. Curso en Medicina del Sueño para Atención Primaria. XXIV Reunión Anual de la SES 2016. Valladolid. 31 Marzo 2016.
7. Durmiendo despierto. Mesa redonda: Codificación de estudios del sueño de difícil interpretación. XXIV Reunión Anual de la SES 2016. Valladolid. 31 Marzo 2016.
8. Manual SEPAR de procedimientos 30. CPAP y otros sistemas de tratamiento en el SAHS. Volumen I. Sesión clínica del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. 3 Febrero 2016. 0.2 créditos.
9. Más allá del PII de Sueño. Cuéntanos. Reunión PII Sueño. XIX Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR. Área TRS-VM-CRC. Alcalá de Henares. 19 Noviembre 2015.
10. Síndrome de apnea hipopnea en niños. Sesión clínica del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. 5 Octubre 2015. 0.2 créditos.
11. Rotation at the University of Chicago Sleep Disorders Center July 1st - September 26th 2014. Sesión clínica del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. 15 Abril 2015.

## **A.9 Moderación en congresos/ jornadas/ reuniones (8)**

1. Pósters ÁREA TRS/VM/CRC. 52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Santiago de Compostela. 13-16 Mayo 2019.
2. Pósters II. XXVII Reunión Anual SES. Vitoria. 13 Abril 2019.
3. La actualidad en los trastornos del sueño. 25 Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR. Salamanca. 24 Noviembre 2018.
4. Presentación proyectos PII Sueño. Reunión PII Sueño. 25 Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR. Área TRS-VM-CRC. Salamanca. 22 Noviembre 2018.
5. Actualización del tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño. XXXVII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria. Valladolid. 11-12 Mayo 2018.
6. Controversias en Pediatría. XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño 2018. Barcelona. 26-28 Abril 2018.
7. Presentación proyectos PII Sueño. Reunión PII Sueño. 22 Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR. Área TRS-VM-CRC. Sevilla. 23 Noviembre 2017.
8. Presentación proyectos PII Sueño. Reunión PII Sueño. 21 Reunión de Invierno Conjunta Áreas SEPAR. Área TRS-VM-CRC. Sevilla. 24 Noviembre 2016.

## **A.10 Comités/ grupos de trabajo/ sociedades (12)**

1. Representante joven “Early Career Member” del Comité de Fisiología Clínica y Sueño (Asamblea 4) de la Sociedad Europea de Neumología (2019 - 2022).
2. Coordinadora para la Web. Comité ejecutivo del área de trastornos respiratorios del sueño –ventilación mecánica- cuidados respiratorios críticos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (2018 - Actualidad).
3. Vocal PII Sueño. Comité ejecutivo del PII de sueño. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (2017 - Actualidad).
4. Coordinadora para la Web de Spanish Sleep Network (SNN).
5. Miembro (secretaria) del comité local y organizador de la XXIV Reunión Anual de

- la Sociedad Española de Sueño 2016. Valladolid.
6. Grupo Pediátrico de la Sociedad Española de Sueño.
  7. Grupo Español de Jóvenes Investigadores en Sueño. Spanish Sleep Network (SNN).
  8. Grupo de Investigación de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid.
  9. European Respiratory Society.
  10. Sociedad Española de Sueño.
  11. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
  12. Pneuma-socalpar Fundación Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria.



# BIBLIOGRAFÍA

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd edition. Darien (IL), American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- [2] Section on pediatric pulmonology, subcommittee on obstructive sleep apnea syndrome. American academy of pediatrics: Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109(4): 704-12.
- [3] Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, et al. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58(1): 23-30.
- [4] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Sleep disordered breathing in children. A comprehensive clinical guide to evaluation and treatment. New York (NY), Springer; 2012.
- [5] American Academy of Pediatrics. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109(4): e69-e89.
- [6] Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130: e714-e755.
- [7] Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, et al. Pediatric obstructive sleep apnea. Complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc*

- 2008; 5: 274-282.
- [8] Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. American academy of pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130: 576-584.
- [9] Kheirandish-Gozal L. What is “abnormal” in pediatric sleep? *Respir Care* 2010; 55: 1366-1376.
- [10] Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med* 2009; 10 (Suppl 1): 12-16.
- [11] Tarasiuk A, Simon T, Tal A, et al. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. *Pediatrics* 2004; 113: 351-356.
- [12] Alonso-Álvarez ML, Canet T, Cubell-Alarco M, et al. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(5): 1-18.
- [13] Kaditis AG, Alonso-Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 69-94.
- [14] Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013; 368: 2366-2376.
- [15] Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, et al. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 1-110.
- [16] Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: the NANOS study. *Sleep* 2014; 37(5): 943-949.
- [17] Kadmon G, Shapiro C.M, Chung S.A, et al. Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1461-1464.
- [18] Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, et al. Are sleep problems under-recognised in general practice? *Arch Dis Child* 2004; 89: 708-712.
- [19] Uong EC, Jeffe DB, Gozal D, et al. Development of a measure of knowledge and attitudes about obstructive sleep apnea in children (OSAKA-KIDS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 181-186.
- [20] Chang L, Wu J, Cao L. Combination of symptoms and oxygen desaturation index in predicting childhood obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 365-371.

- [21] Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 425-440.
- [22] Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 628-687.
- [23] Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep* 2013; 5:109-123.
- [24] Parikh SR, Sadoughi B, Sin S, et al. Deep cervical lymph node hypertrophy: A new paradigm in the understanding of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2013; 123(8): 2043-2049.
- [25] Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8 to 11 year old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003; 142: 383-389.
- [26] Arens R, McDonough JM, Costarino AT, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 698-703.
- [27] Li AM, Wong E, Kew J, et al. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child* 2002; 87: 156-159.
- [28] Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Cordero-Guevara JA, et al. Síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño en niños. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 (Supl 2): 47-53.
- [29] Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, et al. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 114: 768-775.
- [30] Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, et al. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnoea syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 556-562.
- [31] Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal, Pillar G, et al. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnoea syndrome: Evidence from children. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51(5): 416-433.
- [32] Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in paediatric obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2010; 11(7): 714-720.
- [33] Byars K, Apiwattanasawee P, Leejakpai A, et al. Behavioural sleep disturbances in children clinically referred for evaluation of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2011; 12(2): 163-169.
- [34] Bourke R, Anderson V, Yang JSC et al. Cognitive and academic functions are

- impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine* 2011; 12: 489-496.
- [35] Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am j Respir Crit Care Med* 2007; 176: 401-408.
- [36] Bhattacharjee R, Kim J, Kheirandish-Gozal L, et al. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: A tale of inflammatory cascades. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(4): 313-323.
- [37] Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, et al. Elevated morbidity and health care use in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 55-61.
- [38] Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, et al. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* 1995; 108: 610-618.
- [39] Allenstein Gondim L, Matshie Matumoto L, Cezario de Melo Junior MA, et al. Comparative study between clinical history and polysomnogram in the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Rev Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 733-737.
- [40] LLombart M, Chiner E, Gómez-Merino E, et al. Sleep apnea-hypopnea syndrome in a pediatric population: differences between children with tonsillar hypertrophy and those with concomitant disease. *Arch bronconeumol* 2007; 43: 655-661.
- [41] Wu D, Li X, Guo X, et al. A simple diagnostic scale based on the analysis and screening of clinical parameters in paediatric obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome. *J Laryngol Otol* 2017; 131(4): 363-367.
- [42] Kljajic Z, Roje Z, Becic K, et al. Formula for the prediction of apnea/hypopnea index in children with obstructive sleep apnea without polysomnography according to the clinical parameters: is it reliable? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 100: 168-173.
- [43] Spruyt K, Gozal D. Pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: a review of currently available instruments. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 19-32.
- [44] Konka A, Weedon J, Goldstein NA. Cost-benefit analysis of polysomnography versus clinical assessment score-15 (CAS-15) for treatment of pediatric sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 484-488.
- [45] Constantin E, Tewfik TL, Brouillette RT. Can the OSA-18 quality-of-life questionnaire detect obstructive sleep apnea in children? *Pediatrics* 2010; 125: e162-e168.



- [46] Biggs SN, Nixon GM, Davey MJ, et al. Pediatric sleep survey instrument: a screening tool for sleep disordered breathing. *Sleep Breath* 2014; 18: 383-390.
- [47] Rosen CL, Wang R, Taylor HG, et al. Utility of symptoms to predict treatment outcomes in obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2015; 135: e662-e671.
- [48] Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, et al. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): Validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioural problems. *Sleep Med* 2000; 1: 21-32.
- [49] Bertran K, Mesa T, Rosso K, et al. Diagnostic accuracy of the spanish version of the pediatric sleep questionnaire for screening of obstructive sleep apnea in habitually snoring children. *Sleep Med* 2015; 16: 631-636.
- [50] Ehsan Z, Kercsmar CM, Collins J, et al. Validation of the pediatric sleep questionnaire in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 382-389.
- [51] Franco RA, Rosenfeld RM, Rao M. First place-resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(1 Pt 1): 9-16.
- [52] Ishman SL, Yang Cj, Cohen AP, et al. Is the OSA-18 predictive os obstructive sleep apnea: comparison to polysomnography. *Laryngoscope* 2015; 125: 1491-1495.
- [53] De Serres LM, Derkay C, Astley S, et al. Measuring quality of life in children with obstructive sleep disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1423-1429.
- [54] Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. *Eur Respir J* 2013; 41: 1355-1361.
- [55] Mitchell RB, Garetz S, Moore RH, et al. The use of clinical parameters to predict obstructive sleep apnea syndrome severity in children: The childhood adenotonsillectomy (CHAT) study randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141: 130-136.
- [56] Myatt HM, Beckemham EJ. The use of diagnostic sleep nasendoscopy in the management of children with complex upper airway obstruction. *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 200-208.
- [57] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. The AASM Manual for scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. Westchester (IL), American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- [58] Katz ES, Marcus C. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in infants and

- children. *Principles and practice of pediatric sleep medicine* 2005; 197-210.
- [59] American Thoracic Society. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1381-1387.
- [60] American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Technical report. *Pediatrics* 2012; 130: 1-42.
- [61] American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Clinical practice guideline. *Pediatrics* 2012; 130: 1-9.
- [62] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. 2nd edition. Darien (IL), American Academy of Sleep Medicine; 2012.
- [63] Rechtschaffen A, Kales A (editors). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington (DC); 1968.
- [64] Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, et al. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early schoolaged children. *Pediatrics* 2006; 117 (3): 741-753.
- [65] Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: An evidence-based review. *Sleep* 2011; 34(3): 389-398.
- [66] LLoberes P, Durán-Cantolla J, Martínez MA, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(3): 143-156.
- [67] Quan SF, Goodwin JL, Babar SI, et al. Sleep architecture in normal caucasian and hispanic children aged 6-11 years recorded during unattended home polysomnography: experience from the Tucson children's assessment of sleep apnea study (TuCASA). *Sleep Med* 2003; 4: 13-19.
- [68] Brockmann PE, Perez JL, Moya A. Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1960-1964.
- [69] Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Cordero-Guevara JA, et al. Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 318-323.
- [70] Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, et al. Reliability of home

- respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015; 147: 1020-1028.
- [71] Scalzitti N, Hansen S, Maturo S, et al. Comparison of home sleep apnea testing versus laboratory polysomnography for the diagnosis of obstructive sleep apnea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 100: 44-51.
- [72] Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, et al. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep* 2014; 37: 255-260.
- [73] Certal V, Camacho M, Winck JC, et al. Unattended sleep studies in pediatric OSA: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015; 125: 255-262.
- [74] Alonso-Álvarez ML, Navazo-Egüia AI, Cordero-Guevara JA, et al. Respiratory polygraphy for follow-up of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med* 2012; 13: 611-615.
- [75] Navazo Egüia AI, Alonso-Álvarez ML, De la Mata Franco G, et al. Eficacia de la adenoamigdalectomía en el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño valorada mediante poligrafía respiratoria. *An Pediatr* 2013; 78(5): 308-313.
- [76] Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 331-340.
- [77] Van Eyck A, Verhulst S. Improving the diagnosis of obstructive sleep apnea in children with nocturnal oximetry-based evaluations. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(3): 165-167.
- [78] Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015; 19: 272.
- [79] Nitzan M, Romem A, Koppek R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices* 2014; 7: 231-239.
- [80] Saito H, Araki K, Ozawa H, et al. Pulse-oximetry is useful in determining the indications for adeno-tonsillectomy in pediatric sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1-6.
- [81] Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Med* 2011; 12: 988-996.
- [82] Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, et al. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105: 405-412.
- [83] Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, et al. Planning adenotonsillectomy in children

- with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics* 2004; 113: e19-e25.
- [84] Velasco-Suarez CT, Figueroa-Turienzo JM, Len F, et al. Pulse oximetry recording in children with adenotonsillar hypertrophy: usefulness in the diagnostic of obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111: 196-201.
- [85] Pavone M, Cutrera R, Verrillo E, et al. Night-to-night consistency of at-home nocturnal pulse oximetry testing for obstructive sleep apnea in children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 754-760.
- [86] Tsai CM, Kang CH, Su MC, et al. Usefulness of desaturation index for the assessment of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 1286-1290.
- [87] Garde A, Dehkordi P, Karlen W, et al. Development of a screening tool for sleep disordered breathing in children using the Phone Oximeter™. *PLoS One* 2014; 9: e112959.
- [88] Van Eyck A, Lambrechts C, Vanheeswijck L, et al. The role of nocturnal pulse oximetry in the screening for obstructive sleep apnea in obese children and adolescents. *Sleep Med* 2015; 16: 1409-1412.
- [89] Villa MP, Pietrapaoli N, Supino MC, et al. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea syndrome in settings with limited resources. *JAMA Otolaryngol Neck Sur* 2015; 141: 990-996.
- [90] Sahadan DZ, Davey MJ, Horne RS, et al. Improving detection of obstructive sleep apnoea by overnight oximetry in children using pulse rate parameters. *Sleep Breath* 2015; 19: 1409-1414.
- [91] Kirk VG, Bohn SG, Flemons WW, et al. Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children. *Chest* 2003; 124: 1702-1708.
- [92] Jing-Ru M, Jing-Jing H, Qi C, et al. Value of pulse oximetry watch for diagnosing pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Acta Otolaryngol* 2018; 138(2): 175-179.
- [93] Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric home sleep apnea testing: Slowly getting there! *Chest* 2015; 148: 1382-1395.
- [94] Pavone M, Ullmann N, Verrillo E, et al. At-home pulse oximetry in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 493-499.
- [95] Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide

- answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev* 2016; 27: 96-105.
- [96] Urschitz MS, Eitner S, Wolff J, et al. Risk factors for sleep-related hypoxia in primary school children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 805-812.
- [97] Burke RM, Maxwell B, Hunter C, et al. Night-to-night variation of pulse oximetry in children with sleep-disordered breathing. *Arch Dis Child* 2016; 101: 1095-1099.
- [98] Álvarez D, Alonso-Álvarez ML, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 693-702.
- [99] Hornero R, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Nocturnal oximetry-based evaluation of snoring children. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 (12): 1591-1598.
- [100] Del Campo F, Crespo A, Cerezo-Hernández A, et al. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(8): 665-681.
- [101] Cohen G, De Chazal P. Automated detection of sleep apnea in infants: A multi-modal approach. *Comput Biol Med* 2015; 63: 118-123.
- [102] 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* 2015; 18: 401-407.
- [103] Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 954: 245-267.
- [104] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 274: 2039-2049.
- [105] Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals analysis. *IEEE Eng Med Biol* 1996; 15: 97-102.
- [106] Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiol* 2005; 116: 2266-2301.
- [107] Álvarez D, Hornero R, Abásolo D, et al. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. *Physiol Meas* 2006; 27: 399-412.
- [108] Hornero R, Álvarez D, Abásolo D, et al. Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry data in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007; 54: 107-113.
- [109] Del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, et al. Oxygen saturation regularity analysis

- in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif Intell Med* 2006; 37: 111-118.
- [110] Álvarez D, Hornero R, Marcos J.V, et al. Multivariate analysis of blood oxygen saturation recordings in obstructive sleep apnea diagnosis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010; 57: 2816-2824.
- [111] Álvarez D, Hornero R, Marcos, J.V, et al. Feature selection from nocturnal oximetry using genetic algorithms to assist in obstructive sleep apnoea diagnosis. *Med Eng Phys* 2012; 34: 1049-1057.
- [112] Álvarez D, Hornero R, Marcos J.V, et al. Assessment of feature selection and classification approaches to enhance information from overnight oximetry in the context of sleep apnea diagnosis. *Int J Neural Syst* 2013; 23: 1-18.
- [113] Marcos JV, Hornero R, Nabney IT, et al. Regularity analysis of nocturnal oximetry recordings to assist in the diagnosis of sleep apnoea syndrome. *Med Eng Phys* 2016; 38: 216-224.
- [114] Gil E, Bailón R, Vergara JM, et al. PTT variability for discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010; 57: 1079-1088.
- [115] 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* 2014; 18: 240-246.
- [116] Shouldice RB, O'Brien LM, O'Brien C, et al. Detection of obstructive sleep apnea in pediatric subjects using surface lead electrocardiogram features. *Sleep* 2004; 27: 784-792.
- [117] Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Goza L, et al. Utility of bispectrum in the screening of pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome using oximetry recordings. *Comput Meth Prog Biomed* 2018; 156: 141-149.
- [118] Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Goza L, et al. Wavelet analysis of oximetry recordings to assist in the automated detection of moderate-to-severe pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome. *Plos One* 2018; 13(12):e0208502.
- [119] Barroso-García V, Gutiérrez-Tobal GC, Kheirandish-Goza L, et al. Irregularity and variability analysis of airflow recordings to facilitate the diagnosis of paediatric sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Entropy* 2017; 19: 447.
- [120] Stehling F, Keull J, Olivier M, et al. Validation of the screening tool ApneaLink in comparison to polysomnography for the diagnosis of sleep-disordered breathing in

- children and adolescents. *Sleep Med* 2017; 37: 13-18.
- [121] Lesser DJ, Haddad GG, Bush RA, et al. The utility of a portable recording device for screening of obstructive sleep apnea in obese adolescents. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 271-277.
- [122] Aljadeff G, Gozal D, Schechtman VL, et al. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1997; 20: 151-157.
- [123] Guo D, Peng CK, Wu HL, et al. ECG-derived cardiopulmonary analysis of pediatric sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2011; 12: 384-389.
- [124] Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Pulse transit time as a screening test for pediatric sleep-related breathing disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 980-984.
- [125] Ramirez A, Khirani S, Delord V, et al. Assessment of sleep quality by pulse wave amplitude and actigraphy in children with sleep-disordered breathing: evaluation at diagnosis and under noninvasive ventilation. *Sleep Breath* 2013; 17: 827-835.
- [126] Martinot JB, Senny F, Denison S, et al. Mandibular movements identify respiratory effort in pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 567-574.
- [127] Maury G, Cambron L, Jamart J, et al. Added value of a mandible movement automated analysis in the screening of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2013; 22: 96-103.
- [128] Serra A, Cocuzza S, Maiolino L, et al. The watch-pat in pediatrics sleep disordered breathing: pilot study on children with negative nocturnal pulse oximetry. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 97: 245-250.
- [129] Norman MB, Pithers SM, Teng AY, et al. Validation of the sonomat against PSG and quantitative measurement of partial upper airway obstruction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2017; 40(3).
- [130] Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JC, Navazo Egüía AI, et al. Trastornos respiratorios del sueño en niños. Un problema de salud emergente. *Vigilia-Sueño* 2012; 23(2): 20-25.
- [131] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS morbidity biomarkers: The hunt is finally on! *Chest* 2017; 151(2): 500-506.
- [132] Gozal D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real? *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 561-567.
- [133] Becker L, Kheirandish-Gozal L, Peris E, et al. Contextualised urinary biomarker analysis facilitates diagnosis of paediatric obstructive sleep apnoea. *Sleep Med*

- 2014; 15: 541-549.
- [134] Gileles-Hillel A, Alonso-Álvarez ML, Kheirandish-Gozal L, et al. Inflammatory markers and obstructive sleep apnea in obese children: the NANOS study. *Mediators Inflamm* 2014; 605280.
- [135] Kheirandish-Gozal L, Gileles-Hillel A, Alonso-Álvarez ML, et al. Effects of adenotonsillectomy on plasma inflammatory biomarkers in obese children with obstructive sleep apnea: a community-based study. *Int J Obes* 2015; 39: 1094-1100.
- [136] Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG, et al. C-reactive protein as a potential biomarker of residual obstructive sleep apnea following adenotonsillectomy in children. *Sleep* 2016; 39: 283-291.
- [137] Erdim I, Erdur O, Oghan F, et al. Blood count values and ratios for predicting sleep apnea in obese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 98: 85-90.
- [138] Hudson J, Nguku SM, Sleiman J, et al. Usability testing of a prototype phone oximeter with healthcare providers in high- and low- medical resource environments. *Anaesthesia* 2012; 67: 957-967.
- [139] Petersen CL, Chen TP, Ansermino JMM, et al. Design and evaluation of a low-cost smartphone pulse oximeter. *Sensors* 2013; 13: 16882-16893.
- [140] Behar J, Roebuck A, Shahid M, et al. SleepAp: an automated obstructive sleep apnoea screening application for smartphones. *IEEE J Biomed Health Inf* 2015; 19(1): 325-331.
- [141] Karlen W, Dumont GA, Petersen C, et al. Human-centered Phone Oximeter interface design for the operating room. In *Proc Int Conf Health Inf* (Eds. V Traver et al) 2011; 433-438.
- [142] Garde A, Karlen W, Ansermino JM, et al. Estimating respiratory and heart rates from the correntropy spectral density of the photoplethysmogram. *PloS One* 2014; 9(1): e86427.
- [143] Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG. Home sleep testing for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: the times they are a changing...! *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 563-568.
- [144] Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric SAHS: A proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Medicine* 2012; 13(3): 217-227.
- [145] Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med* 2010; 11: 708-713.



- [146] Villa MP, Sujanska A, Vitelli O, et al. Use of the sleep clinical record in the follow-up of children with obstructive sleep apnea (OSA) after treatment. *Sleep Breath* 2016; 20: 321-329.
- [147] Lim J, McKean MC. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003136.
- [148] Kuhle S, Urschitz MS, Eitner S, et al. Interventions for obstructive sleep apnea in children: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 123-131.
- [149] Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Navazo-Egüia AI, et al. Treatment outcomes of obstructive sleep apnoea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Eur Respir J* 2015; 46: 717-727.
- [150] Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: A multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 676-683.
- [151] Marcus CL, Rosen G, Ward SL, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006; 117: 442-451.
- [152] Nixon GM, Mihai R, Verginis N, et al. Patterns of continuous positive airway pressure adherence during the first 3 months of treatment in children. *J Pediatr* 2011; 159: 802-807.
- [153] Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids an oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006; 117: e61-66.
- [154] Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, et al. Adenotonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breathing* 2011; 15(2): 173-177.
- [155] Tapia IE, Noah TL. Pediatric pulmonology year in review 2017: Part 4 (Sleep Medicine). *Pediat Pulmonol* 2018; 53(8): 1159-1163.
- [156] Horwood L, Brouillette RT, McGregor CD, et al. Testing for pediatric obstructive sleep apnea when healthcare resources are rationed. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 616-623.
- [157] Katz ES, Ron BM, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 805-816.
- [158] Weatherly RA, Mai EF, Ruzicka DL, et al. Identification and evaluation of obstructive sleep apnea prior to adenotonsillectomy in children: a survey of practice

- patterns. *Sleep Med* 2003; 4(4): 297-307.
- [159] Tan H, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. The promise of translational and personalized approaches for paediatric obstructive sleep apnoea: An “Omics” perspective. *Thorax* 2014; 69(5): 474-480.
- [160] Thurnheer R. Diagnostic approach to sleep-disordered breathing. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(4): 573-589.
- [161] Crespo A, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, et al. Assessment of oximetry-based statistical classifiers as simplified screening tools in the management of childhood obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2018; 22(4): 1063-1073.
- [162] Crespo A, Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Multiscale entropy analysis of unattended oximetric recordings to assist in the screening of paediatric sleep apnoea at home. *Entropy* 2017; 19: 284.
- [163] Álvarez D, Crespo A, Vaquerizo-Villar F, et al. Symbolic dynamics to enhance diagnostic ability of portable oximetry from the Phone Oximeter in the detection of paediatric sleep apnoea. *Physiol Meas* 2018; 39: 104002.
- [164] 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. *Deliberations Sleep Apnea Definitions Task Force Am Academy Sleep Medicine J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
- [165] Magalang UJ, Dmochowski J, Veeramachaneni S, et al. Prediction of the apnea-hypopnea index from overnight pulse oximetry. *Chest* 2003; 124: 1694-1701.
- [166] Jobson JD. *Applied multivariate data analysis. Volume I: Regression and experimental design.* New York (NY), Springer-Verlag; 1991.
- [167] Zamarrón C, Gude F, Barcala J, et al. Utility of oxygen saturation and heart rate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Chest* 2003; 123: 1567-1576.
- [168] Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Acous Speech* 1967; 15: 70-73.
- [169] Zamarrón C, Romero PV, Rodríguez JR, et al. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sep apnoea. *Clin Sci* 1999; 97: 467-473.
- [170] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory* 1976; 22: 75-81.
- [171] Costa MD, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological

- signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2005; 71(2 Pt 1): 021906.
- [172] Kurths J, Voss A, Saparin P, et al. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos* 1995; 5: 88-94.
- [173] Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, et al. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 419-433.
- [174] Gutiérrez-Tobal GC, Álvarez D, Gomez-Pilar J, et al. Assessment of time and frequency domain entropies to detect sleep apnoea in heart rate variability recordings from men and women. *Entropy* 2015; 17: 123-141.
- [175] Ravelo-García AG, Saavedra-Santana P, Juliá-Serdá, et al. Symbolic dynamics marker of heart rate variability combined with clinical variables enhance obstructive sleep apnea screening. *Chaos* 2014; 24(2): 024404.
- [176] Ravelo-García AG, Kraemer JF, Navarro-Mesa JL, et al. Oxygen saturation and RR intervals feature selection for sleep apnea detection. *Entropy* 2015; 17(5): 2932-2957.
- [177] Roebuck A, Clifford GD. Comparison of standard and novel signal analysis approaches to obstructive sleep apnea classification. *Front Bioeng Biotechnol* 2015; 3: 114.
- [178] Pan W-Y, Su M-C, Wu H-T, et al. Multiscale entropic assessment of autonomic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea and therapeutic impact of continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Med* 2016; 20: 12-17.
- [179] Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, et al. Modulations of heart rate, ECG, and cardiorespiratory coupling observed in polysomnography. *Front Physiol* 2016; 7: 460.
- [180] Guyon I, Elisseeff A. An introduction to variable and feature selection. *J Mach Learn Res* 2003; 3: 1157-1182.
- [181] Yu L, Liu H. Efficient feature selection via analysis of relevance and redundancy. *J Mach Learn Res* 2004; 5: 1205-1224.
- [182] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons. Nueva York (NY); 1989.
- [183] Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning*. New York (NY), Springer; 2006.
- [184] Witten IH, Frank E, Hall MA. *Data mining practical machine learning tools and techniques*. Burlington (MA), Elsevier; 2011.

- [185] Singh J, Badr Ms, Diebert W, et al 2015. American Academy of Sleep Medicine (AASM) position paper for the use of telemedicine for the diagnosis and treatment of sleep disorders. *J. Clin. Sleep Med* 2015; 11(10): 1187-1198.
- [186] Behar J, Roebuck A, Domingos JS, et al 2013. A review of current sleep screening applications for smartphones. *Physiol Meas* 2013; 34(7): R29-46.
- [187] Ko PR, Kientz JA, Choe EK, et al. Consumer Sleep Technologies: A review of the Landscape. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1455-1461.
- [188] Penzel T, Schöbel C, Fietze I. New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones and accessories. *F1000 Res* 2018; 7: 413.
- [189] Treptow E, Oliveira MG, Moreira GA, et al. Update on the use of portable monitoring system for the diagnosis of sleep apnea in specific population. *World J Respirol* 2015; 5(1): 17-27.
- [190] Vaquerizo-Villar F, Álvarez D, Kheirandish-Gozal L, et al. Detrended fluctuation analysis of the oximetry signal to assist in paediatric sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol Meas* 2018; 14; 39(11): 114006.
- [191] Sánchez-Morillo D, López-Gordo MA, León A. Novel multiclass classification for home-based diagnosis of sleep apnea hypopnea syndrome. *Expert Syst. Appl.* 2014; 41: 1654-1662.
- [192] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. Utility of multilayer perceptron neural network classifiers in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome from nocturnal oximetry. *Comput Meth Programs Biomed* 2008; 92: 79-89.
- [193] Marcos JV, Hornero R, Álvarez D, et al. The classification of oximetry signals using Bayesian neural networks to assist in the detection of obstructive sleep apnoea syndrome. *Physiol Meas* 2010; 31: 375-394.