



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR
INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE MASTER

MASTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN
EN TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES

Extracción y clasificación de características del electrocardiograma y la variabilidad del ritmo cardiaco. Aplicación al síndrome de la apnea-hipopnea del sueño.

Autor:

D. Javier Gómez Pilar

Tutor:

Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

Valladolid, 11 de Septiembre de 2013

TÍTULO: **Extracción y clasificación de características del electrocardiograma y la variabilidad del ritmo cardiaco. Aplicación al síndrome de la apnea-hipopnea del sueño.**

AUTOR: **D. Javier Gómez Pilar**

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

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

Tribunal

PRESIDENTE: **Dr. D. Miguel López Coronado**

VOCAL: **Dr. D. Helena Castán Lanaspá**

SECRETARIO: **Dr. D. María García Gadañón**

FECHA: **11 de Septiembre de 2013**

CALIFICACIÓN:

Resumen

El propósito de este estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco (*Heart Rate Variability*, HRV) procedente del electrocardiograma (ECG) como posible alternativa a la polisomnografía (PSG) en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Para ello se ha contado con 240 registros procedentes del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

La metodología propuesta divide el trabajo en tres fases: extracción de características, selección de características y clasificación de características. En la primera fase se ha obtenido la señal HRV a partir de los registros de ECG. Se ha eliminado el ruido presente y los diferentes artefactos. A continuación se han aplicado técnicas espectrales y no lineales sobre las señales de HRV. La fase de selección se ha llevado a cabo de forma automática mediante regresión logística binaria paso a paso hacia delante (*Stepwise Logistic Regression*, SLR). El objetivo es la inclusión automática en un modelo de aquellas características que aportan información complementaria y la exclusión de aquellas que aportan información redundante. Por último, la etapa de clasificación de características se llevó a cabo mediante máquinas de soporte vectorial (*Support Vector Machine*, SVM). Gracias a esta técnica las características se mapean en un espacio de dimensionalidad mayor donde es más sencillo reconocer los patrones y diferenciar entre pacientes con SAHS y sin SAHS.

La evaluación de la capacidad diagnóstica se ha realizado en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), precisión (P), análisis con curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC) y estudio del p -valor. La configuración de los umbrales y los parámetros óptimos se ha llevado a cabo mediante el uso de una parte de los sujetos (40 % del total), denominados grupo de entrenamiento, y mediante validación cruzada. La validación de los resultados se ha realizado mediante el resto de sujetos, denominado grupo de test (60 %), de forma que se aporta capacidad de generalización a la metodología.

El modelo alcanzado después de aplicar SLR y SVM constó de 3 características: 2 características no lineales (complejidad de Lempel-Ziv y medida de la tendencia central) y 1 espectral (amplitud de pico). Éste consiguió unos valores de S , E y P de 70.8 %, 79.2 % y 73.6 %, respectivamente. Además, se implementó la misma metodología utilizando características que clásicamente se han utilizado para la ayuda al diagnóstico del SAHS para facilitar una apropiada comparativa.

Los resultados alcanzados sugieren que la señal de HRV procedente del registro de ECG contiene información útil en la ayuda al diagnóstico del SAHS. Además, indican que el tratamiento conjunto de la información ofrecida por las características mejora el rendimiento diagnóstico de cada característica por separado.

Palabras clave

Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño, electrocardiograma, variabilidad del ritmo cardíaco, regresión logística por pasos, máquinas de soporte vectorial, ayuda al diagnóstico.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the ability of Heart Rate Variability (HRV) signal obtained from electrocardiogram (ECG) recordings, as an alternative to overnight polysomnography (PSG) to help in the sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) detection. For this purpose, 240 registers (160 SAHS positive and 80 SAHS negative) were analyzed. They were provided by the sleep unit of University Hospital Río Hortega in Valladolid.

The proposed methodology was divided into 3 phases: feature extraction, feature selection and feature classification. In the first phase, HRV signal was obtained from ECG recordings. Noise and artifact was removed from this signal. Then, it was applied spectral and nonlinear techniques to the HRV signals. In the selection phase, feature selection by means of stepwise logistic regression (SLR) was carried out from the extracted features. The purpose is to include automatically into a logistic regression model those features with complementary information and excluding those features with redundant information. Finally, the classification stage was performed by means of support vector machines (SVM). The features are mapped into a higher dimensional space with this technique, where it is easier to recognize patterns and discriminate between negative and positive SAHS groups.

The evaluation of diagnostic ability of these methods was carried out in terms of sensitivity (S), specificity (E), precision (P), receiver operating characteristic (ROC) curves analysis and p -value analysis. Thresholds and optimum parameters configuration was performed by means the use of a portion of the subject (40 % of the total), known as training group, and with cross validation. The validation of the results were carried out using the rest of the subject, called test group (60 % remaining), providing generalizability to the methodology.

The reached model after applying SLR and SVM consisted on 3 features: 2 nonlinear features (Lempel-Ziv complexity and central tendency measure) and 1 spectral feature (peak amplitude). The highest S , E y P values were achieved with this model were: 70.8 %, 79.2 % and 73.6 %, respectively. Moreover, the same methodology was implemented using spectral and temporal features, which were traditionally used to assist the SAHS diagnosis, in order to provide an appropriate comparison.

The reached results suggest that information extracted from HRV, derived from ECG, could be useful in SAHS detection. They also indicate that joint processing of information offered by the extracted features improves diagnostic performance of each feature separately.

Keywords

Apnea-Hipopnea síndrome, electrocardiogram, heart rate variability, stepwise logistic regression, support vector machines, diagnosis assistance.

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría mostrar mi agradecimiento al Dr. Roberto hornero Sánchez por su gran labor a la hora de tutelar este Trabajo Fin de Máster. Sus recomendaciones, consejos y, en definitiva, su gran experiencia, han ayudado en gran manera a que este trabajo haya concluido de manera satisfactoria.

Deseo a su vez hacer extensible mi agradecimiento a los demás miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, por su paciencia a la hora de ayudarme a resolver cualquier duda y problema que con frecuencia surgían mientras realizaba el presente trabajo.

Gracias también al Dr. Félix del Campo, neumólogo del Hospital Universitario del Río Hortega de Valladolid por su dedicación y su disposición a la hora de proporcionar los registros de electrocardiograma sin los cuales habría sido imposible realizar este estudio.

Por último, quiero agradecer a mi familia, a mis amigos y a Verónica, sus palabras de ánimo y su confianza que me han aportado la energía necesaria para afrontar los últimos meses. Sin su ayuda las cosas tienen mucha más pendiente.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Ámbito de estudio	1
1.2. Hipótesis	3
1.3. Objetivos	3
1.4. Estructura del documento	4
2. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño	7
2.1. Introducción	7
2.2. Patología	8
2.2.1. Oclusión de las vías aéreas superiores	11
2.2.2. Signos, síntomas y factores de riesgo	12
2.2.3. Enfermedades asociadas	12
2.3. Prevalencia	14
2.4. Método diagnóstico convencional	14
2.5. Alternativas a la PSG	17
2.6. Tratamiento	18
3. Sujetos y señales	21
3.1. Introducción	21
3.2. Características de la señal de ECG	21
3.3. Población bajo estudio	22
3.4. Adquisición de la señal de ECG	24
3.5. Preprocesado de la señal de ECG	25
3.6. Obtención de la señal de HRV	26
4. Metodología	31
4.1. Introducción	31
4.2. Extracción de características	31
4.2.1. Análisis espectral	32
4.2.2. Análisis no lineal	37
4.3. Selección de características	42
4.4. Clasificación de características	44
4.4.1. Máquinas de soporte vectorial	44
4.5. Parámetros clásicos de la HRV	47
4.5.1. Características espectrales	47
4.5.2. Características temporales	48

4.6.	Análisis estadístico	48
4.6.1.	Test U de Mann–Whitney	49
4.6.2.	Sensibilidad, especificidad y precisión	50
4.6.3.	Curvas ROC	51
5.	Resultados	53
5.1.	Introducción	53
5.2.	Extracción de características	53
5.2.1.	Fase de entrenamiento	54
5.2.2.	Fase de test	56
5.3.	Selección de características	56
5.4.	Clasificación de características	57
5.4.1.	Fase de entrenamiento	57
5.4.2.	Fase de test	57
5.5.	Parámetros clásicos de la HRV	58
5.5.1.	Extracción de características	58
5.5.2.	Selección de características	58
5.5.3.	Clasificación de características	58
6.	Discusión	61
6.1.	Introducción	61
6.2.	Análisis de los métodos bajo estudio	61
6.2.1.	Fase de entrenamiento	62
6.2.2.	Fase de test	63
6.2.3.	Análisis global	64
6.3.	Comparativa con estudios previos	65
6.3.1.	Comparativa con parámetros clásicos	65
6.3.2.	Comparativa con otros estudios	66
6.4.	Limitaciones	67
7.	Conclusiones y líneas futuras	69
7.1.	Introducción	69
7.2.	Contribuciones y conclusiones	70
7.3.	Líneas futuras de investigación	71
	Bibliografía	78
	Anexos	79
A.	Glosario de siglas	81
B.	Comunicaciones en congresos	85

Índice de figuras

2.1.	Ejemplo de flujo aéreo durante un evento de apnea.	9
2.2.	Ejemplo de flujo aéreo durante un evento de hipopnea.	9
2.3.	Ejemplo de HRV en un sujeto SAHS negativo [1].	10
2.4.	Ejemplo de HRV en un sujeto SAHS positivo [1].	10
2.5.	Ejemplo de un segmento de 200 segundos de la señal de HR. Se aprecian variaciones cíclicas de 50 segundos aproximadamente.	11
2.6.	Registro polisomnográfico de un sujeto SAHS negativo [2].	16
2.7.	Registro polisomnográfico de un sujeto SAHS positivo [2].	16
2.8.	Modelo de máscara de CPAP.	18
2.9.	Modelo de prótesis de avance mandibular.	19
3.1.	Señal de ECG de uno de los sujetos bajo estudio. Se han indicado en la gráfica los picos de las diferentes ondas de la señal.	22
3.2.	Colocación típica de los electrodos en una PSG para la correcta adquisición de la señal de ECG.	24
3.3.	Colocación estándar de electrodos torácicos para la adquisición de la señal de ECG.	25
3.4.	ECG de uno de los sujetos bajo estudio con una clara deriva de la línea de base así como elevado ruido muscular.	26
3.5.	Diagrama de bloques del algoritmo de detección del complejo QRS.	26
3.6.	Construcción de la señal de HRV.	27
3.7.	Ejemplo de pulsos fisiológicamente imposibles.	28
3.8.	Ejemplo de artefacto en la señal de ECG de uno de los sujetos bajo estudio.	28
3.9.	HRV libre de artefactos de uno de los sujetos bajo estudio.	28
3.10.	Señal de HRV libre de artefactos e interpolada mediante <i>splines</i> cúbicos a 3.41 Hz.	29
4.1.	PSD de la HRV calculada mediante FFT (izquierda) y calculada mediante el método de Welch (derecha). Se aprecia como la variabilidad de la estimación de la PAD mediante el método de Welch es menos a costa de de una menor resolución espectral.	33
4.2.	Segmentación de la secuencia temporal necesaria para realizar el método de Welch [3]	34
4.3.	Representación de <i>p</i> -valor para cada frecuencia mediante el test U de Mann–Whitney.	35

4.4.	Diagrama de dispersión de las diferencias de segundo orden de la ecuación de Poincaré con $A = 4$ y $a_0 = 0.5$ [4].	38
4.5.	Diagrama de dispersión de las diferencias de segundo orden de la secuencia temporal de la HRV del sujeto SAHS positivo A0000004 con $r = 0.57$ y longitud de trama de 1024 muestras.	39
4.6.	Hiperplano óptimo de separación de dos clases linealmente separables. Los círculos rojos y azules representan los patrones de ambas clases [5].	45
4.7.	Ejemplo de una curva ROC. En rojo se encuentra marcado el punto más cercano al caso ideal.	52
5.1.	PSD media de los grupos SAHS negativo y positivo de los sujetos de entrenamiento. Se aprecian diferencias de amplitud en la media de ambos grupos.	54
6.1.	Ejemplo de un segmento de 200 segundos de la señal de HRV interpolada a 3.41 Hz. Se aprecian variaciones cíclicas de 50 segundos aproximadamente que repercuten aumentando la potencia de la PSD en torno a 0.02 Hz.	63

Índice de tablas

2.1. Sintomatología y signos característicos [6].	12
3.1. Resumen de características de la población bajo estudio.	23
5.1. Resumen de características de la población bajo estudio del grupo de entrenamiento. Media y SD de cada característica por separado.	55
5.2. Resumen de características de la población bajo estudio del grupo de test. Media y SD de cada característica por separado.	56
5.3. Rendimiento diagnóstico de cada característica por separado.	57
5.4. Rendimiento diagnóstico después de aplicar el clasificador.	58
5.5. Resumen de características clásicas de la población bajo estudio del grupo de entrenamiento. Media y SD de cada característica por separado.	59
5.6. Resumen de características clásicas de la población bajo estudio del grupo de test. Media y SD de cada característica por separado.	59
5.7. Rendimiento diagnóstico después de aplicar el clasificador con las características clásicas.	60
6.1. Resumen de resultados diagnósticos de diferentes estudios previos que trabajan únicamente a partir de la señal de ECG.	66

Capítulo 1

Introducción

1.1. Ámbito de estudio

En el estudio realizado durante este trabajo fin de máster (TFM) se ha desarrollado una metodología basada en la señal de variabilidad del ritmo cardíaco (*Heart Rate Variability*, HRV) para la ayuda en el diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Concretamente, se ha abordado desde una perspectiva monocal distinta al estándar convencional de diagnóstico de SAHS: la polisomnografía (PSG). La señal de HRV es una señal derivada habitualmente del electrocardiograma (ECG) que mide los cambios de la frecuencia cardíaca, o lo que es lo mismo, las variaciones en los intervalos temporales entre latidos. Si la frecuencia cardíaca es rápida, la señal de HRV toma valores bajos. Por el contrario, si un sujeto se encuentra en reposo habitualmente tendrá una frecuencia cardíaca lenta, lo que se traduce en valores de la HRV elevados. Otra forma habitual por la que se conoce la señal de HRV es por la variabilidad RR, haciendo mención a los picos R del complejo QRS presente en todo ECG.

El SAHS es una enfermedad prevalente caracterizada por la oclusión recurrente de la vía aérea superior durante el sueño. Estos episodios de reducción o ausencia del flujo aéreo inciden la presencia de modificaciones características de la señal de ECG, lo que repercute de forma directa en la señal de HRV.

El método habitual de diagnóstico del SAHS es la PSG. Ésta obtiene de forma simultánea varias señales tanto neurofisiológicas como cardiorrespiratorias. Entre las señales neurofisiológicas se incluyen el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG). Por otra parte, entre las señales cardiorrespiratorias se encuentran la saturación de oxígeno en sangre (SaO_2), el flujo aéreo (FA), el esfuerzo respiratorio, la posición corporal, el ronquido y el ECG [7], en el cual se basa este estudio.

A día de hoy, los expertos coinciden en que la única forma fiable de diagnosticar de forma definitiva el SAHS es mediante la monitorización nocturna del paciente en una unidad del sueño y el estudio posterior de la PSG [2]. Sin embargo, este método de actuación es complejo y caro, además de ser necesaria la presencia tanto del personal sanitario como del paciente a la hora de realizar la prueba, es decir, durante toda la noche [2, 8]. Todo ello justifica el estudio e investigación de nuevos métodos que desemboquen en una nueva herramienta para el diagnóstico del SAHS, o al menos, que suponga una reducción del número de pacientes que deben realizar la PSG.

El Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) de la Universidad de Valladolid (UVa) abarca, entre muchas otras, la línea de investigación anteriormente citada. De esta forma, en un marco de colaboración formado principalmente por Ingenieros de Telecomunicación y Médicos de diferentes especialidades, se ha desarrollado una línea de investigación para el desarrollo de técnicas y aplicaciones sencillas previas a la PSG que ayuden en el diagnóstico definitivo del SAHS. Es por ello que existen estudios previos dentro del GIB que han profundizado en el análisis de diferentes señales como la SaO_2 y la frecuencia cardiaca procedentes de la oximetría nocturna [9] o la señal de FA [7]. Enmarcado en dicho contexto, este TFM continua dicha línea de investigación pero centrándose en el estudio de los registros de ECG, que serán empleados para obtener las señales de HRV. De hecho, el actual TFM supone la continuación natural de las investigaciones realizadas por el mismo autor realizadas durante la elaboración del proyecto de fin de carrera (PFC) [10]. En el desarrollo del PFC ya se abordaron diferentes características espectrales y no lineales que arrojaron diferencias significativas entre los grupos SAHS positivos y SAHS negativos. Sin embargo, quedó patente la necesidad de profundizar en conceptos, técnicas y métodos que consiguieran clasificar de forma más fiable los sujetos con la enfermedad del SAHS. Por tanto, como se expone a lo largo de la memoria, los métodos de clasificación de características junto con el cálculo de otras nuevas son los principales focos de estudio.

Tradicionalmente, el procesado de señales biomédicas hace uso del análisis espectral de diferentes señales. Estos métodos suelen estar basados en la transformada de Fourier (*Fourier Transform*, FT) la cual se apoya en suposiciones de estacionariedad y distribución gaussiana de las señales sobre las que se aplican [11]. Sin embargo, las señales biológicas rara vez se comportan bajo estas suposiciones [11]. Por este motivo, a pesar de que los métodos que utilizan técnicas basadas en la FT han demostrado poseer información relevante, [12, 13, 14], parece conveniente la utilización de técnicas de procesado no lineal.

Este TFM presenta una metodología que consiste en la extracción de las características espectrales y no lineales que se encontraron con mayor nivel de significación a partir de la señal de HRV para, posteriormente, realizar una selección automática de las mismas y finalmente realizar una clasificación a partir de las características seleccionadas. De forma paralela, se realiza un cálculo de parámetros temporales y espectrales, que se han denominado clásicos, y así realizar una comparación de los índices de precisión diagnóstica entre los parámetros propuestos y los parámetros clásicos.

Para la elaboración de esta investigación se han utilizado registros de ECG procedentes de la PSG nocturna de 240 pacientes susceptibles de padecer SAHS, de los cuales 160 realmente lo padecían (SAHS positivos) y 80, por el contrario, no (SAHS negativos). Estas señales biomédicas proceden de la unidad del sueño del Hospital Universitario del Río Ortega de Valladolid con la que colabora el GIB. Los registros ya habían sido utilizados en anteriores estudios [9, 15, 10] y se había comprobado que tanto la señal de SaO_2 , como la de FA, como la señal de HRV, contienen información significativa que pueden ser de ayuda a la hora de clasificar sujetos con la patología mencionada. Mediante este estudio se incidirá en aquellas características que se compruebe que poseen información significativa para comprobar si la señal de ECG proporciona información adicional, que no hubiera sido tenida en cuenta mediante las señales de oximetría o flujo aéreo.

En este primer capítulo se pretenden abordar las bases que conforman tanto este es-

tudio en general, como esta memoria en particular. Para ello se comenzará enunciando la hipótesis fundamental sobre la cual se conforma el resto del estudio. A continuación se expondrá el objetivo principal de este TFM, así como una serie de objetivos secundarios. Por último, se describirá la estructura del presente documento.

1.2. Hipótesis

La PSG es la prueba estándar para el diagnóstico del SAHS. Sin embargo, debido a su elevado coste y su complejidad se han buscado alternativas enfocadas a reducir el número de señales a adquirir. Para conseguir dicha reducción, en el presente estudio se trabaja bajo la hipótesis de que la señal HRV procedente del ECG contiene, por sí sola, información relevante en la ayuda al diagnóstico del SAHS.

Se sabe por estudios anteriores que durante un episodio de apnea se producen variaciones cíclicas del ritmo cardiaco que suelen aparecer de forma periódica entre 25 y 100 segundos [16]. Esto hace que se produzcan una serie de cambios en el comportamiento espectral de la señal de HRV que pueden ser identificadas mediante un estudio en el dominio de la frecuencia. Estas técnicas tradicionales de procesamiento generalmente se basan en la transformada de Fourier. Para ello asumen ciertas características de linealidad, estacionariedad y gaussianidad de la señal bajo estudio. Estas técnicas se han demostrado útiles en la obtención de información procedente de señales biomédicas. A pesar de ello, debido a la no estacionariedad y no gaussianidad propias de este tipo de señales, se hace necesaria la utilización de métodos de análisis no lineal que tengan en cuenta estas características. De esta forma, se establece la hipótesis de que el análisis espectral y el análisis no lineal de la HRV aportan información complementaria que, estudiada de manera conjunta, mejora la capacidad diagnóstica de cada análisis por separado en la ayuda al diagnóstico del SAHS.

1.3. Objetivos

El objetivo principal de este TFM es evaluar la capacidad diagnóstica de la señal de HRV procedente del ECG adquirido durante la PSG y su procesamiento como método de ayuda al diagnóstico del SAHS. Para ello se desarrollan los siguientes objetivos secundarios:

1. Comprobar el estado del arte del procesamiento mediante métodos automáticos de la señal de HRV enfocados a la ayuda al diagnóstico del SAHS.
2. Estudiar la señal de HRV y describir sus características más relevantes en el dominio del tiempo y de la frecuencia.
3. Extraer las características adecuadas (espectrales y no lineales) de los registros en función del estudio de la señal de HRV.
4. Realizar un análisis mediante selección de características de forma automática por introducción de variables paso a paso hacia adelante (*Stepwise Logistic Regression*, SLR) de forma que el espacio de características se vea reducido sin perder información relevante.

5. Construir un modelo basado en máquinas de soporte vectorial (*Support Vector Machine*, SVM) con las características seleccionadas.
6. Evaluar la capacidad diagnóstica de cada característica por separado y del modelo construido basado en SVM.
7. Comparar la capacidad diagnóstica del modelo construido con otro modelo basado en las características diagnósticas clásicas de la HRV.
8. Exponer y discutir los resultados obtenidos.
9. Extraer las conclusiones más relevantes del estudio.

1.4. Estructura del documento

La memoria del presente TFM se ha organizado de acuerdo con la práctica habitual establecida en investigaciones relacionadas con señales biomédicas.

El primer capítulo, en el cual nos encontramos, se ha dedicado a la presentación del problema que motiva el estudio. Dicho problema está fundamentado principalmente en la prevalencia del SAHS y en lo complejo y costoso que resulta la PSG, el método diagnóstico habitual. Para poder resolverlo, se ha enunciado una hipótesis de partida: la señal de HRV contiene información relevante en la ayuda al diagnóstico del SAHS y el análisis espectral y no lineales pueden extraer de la HRV información que complementaria que mejore el rendimiento de cada análisis por separado. Para intentar corroborar estas hipótesis se ha establecido un objetivo principal del estudio y varios objetivos secundarios.

En el segundo capítulo se aborda el estado del arte del SAHS, haciendo énfasis en los conceptos clave para entender tanto la enfermedad como la prueba de la PSG. Se vuelve a incidir en las limitaciones de ésta y en el beneficio para la salud de los pacientes que acceden al tratamiento. Finalmente, se presentan varias alternativas a la PSG.

El tercer capítulo se dedica a describir las características de la población bajo estudio, del equipo empleado para la adquisición de los registros de ECG y de la obtención de la señal de HRV a partir de los registros de ECG.

Los métodos aplicados durante el estudio se explican detalladamente en el cuarto capítulo. Se profundiza en las técnicas espectrales, basadas en la transformada de Fourier y en las técnicas no lineales, derivadas de la teoría del caos. También se explican los principios fundamentales de SLR y de SVM, así como del análisis estadístico realizado para comprobar si existen diferencias significativas entre poblaciones y evaluar los resultados obtenidos mediante validación cruzada.

En el quinto capítulo se muestran los resultados alcanzados al aplicar los métodos presentados en el capítulo anterior. En primer lugar se explica cómo se configuran dichos métodos y, posteriormente, se exponen los resultados correspondientes a las características individuales, a SLR y a SMV. Así mismo se exponen los resultados alcanzados mediante las técnicas de análisis clásico aplicadas sobre los mismos registros.

La discusión sobre los resultados obtenidos se realiza en el sexto capítulo, donde se reflexiona sobre las causas conducentes a los resultados expuestos en el capítulo anterior. En este capítulo se dedica una sección a la comparación entre los resultados obtenidos

mediante el método propuesto y mediante el análisis clásico. También se hace una comparación de dichos resultados con los encontrados en estudios similares de otros autores.

Finalmente, en el séptimo capítulo se presentan las conclusiones extraídas de la elaboración del TFM, enfatizando las contribuciones realizadas, las limitaciones encontradas a lo largo del estudio y las líneas de investigación futuras que se pueden derivar de éste.

Capítulo 2

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

2.1. Introducción

La Sociedad Española de la Patología Respiratoria (SEPAR), define el SAHS como un cuadro caracterizado por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios debidos a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior, que conduce a episodios repetidos de obstrucción de la misma durante el sueño, provocando descensos de la SaO_2 y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador [17].

La enfermedad del SAHS se ha convertido en los últimos años en una enfermedad que suscita interés debido a su alto índice de prevalencia sobre todo en países occidentales, lo que la sitúa, junto al insomnio, como el trastorno del sueño más frecuente [2]. Esto unido a que se considera una enfermedad infradiagnosticada produce que las listas de espera en unidades del sueño especializadas aumente, surgiendo la necesidad de encontrar métodos alternativos de diagnóstico que alivien dichas listas de espera.

El correcto diagnóstico del SAHS pasa por conocer los dos diferentes tipos de oclusión respiratoria que pueden tener lugar con esta enfermedad: la apnea y la hipopnea. La apnea es la ausencia total o reducción parcial del flujo aéreo superior al 90 % por un intervalo de tiempo superior a 10 segundo [17]. Por su parte, hipopnea se define como la reducción parcial del flujo aéreo comprendido entre un 30 % y un 90 % acompañada de una desaturación de oxígeno en sangre de al menos un 4 % y/o un despertar inconsciente o *arousal* [17]. Sin embargo, tanto las definiciones anteriores como sobre todo el umbral de eventos de apnea-hipopnea por hora fijado para la determinación del diagnóstico positivo del SAHS son aspectos que admiten controversias. Uno de los umbrales más extendidos es aquel que fija que el paciente padece de la enfermedad del SAHS si tiene un índice de apnea-hipopnea por hora de sueño (*Apnea-Hipopnea Index, AHI*) igual o superior a 10 [15]. Este umbral es el que se ha considerado para el diagnóstico positivo de la enfermedad en el presente estudio. Existen estudio más recientes basados en criterios más conservadores que asocian el *AHI* con una clasificación de la gravedad del SAHS. De esta forma fija en 5 el *AHI* necesario para comenzar a padecer SAHS leve.

Para evitar las controversias asociadas a las definiciones de la enfermedad del SAHS fue publicada en 2007 el manual de referencia de la Academia Americana de Medicina del Sueño (American Academy of Sleep Medicine, AASM), con especificaciones técnicas,

reglas y terminología, que solventan el debate mencionado. Las definiciones y términos clínicos expuestos en este manual han sido mayoritariamente seguidos por los especialistas en estos últimos años y son, por tanto, los utilizados en este estudio.

Para conseguir un conocimiento del SAHS que permita comprender los motivos del uso de distintas técnicas de procesado de señal se van a tratar en este capítulo diferentes aspectos de la enfermedad. Se realizará un seguimiento de la misma desde su origen, pasando por sus manifestaciones y cuadro clínico, hasta su diagnóstico y tratamiento final. Este capítulo tiene por tanto un marcado perfil médico en el que se profundiza en las características más importantes del SAHS, las cuales ya fueron introducidas en el primer capítulo. Además, se desarrollarán conceptos nuevos fundamentales para la correcta comprensión de la enfermedad. Con este fin, el presente capítulo se ha dividido en varias secciones. En la primera de ellas se trata la patología de la enfermedad, donde se aborda las causas y raíces de la sintomatología de la apnea. A continuación, se expone la prevalencia del SAHS basándose en estudios que tratan este tema en regiones occidentales, tanto en España como en otros países. Seguidamente, se dedica una sección al estudio de otras enfermedades respiratorias relacionadas con el sueño, algunas de ellas estrechamente ligadas a la enfermedad del SAHS. La siguiente sección quizá sea la de más importancia en el presente capítulo, el diagnóstico. La relevancia de esta sección queda patente cuando se recuerda que uno de los objetivos de este TFM es el estudio de técnicas y métodos que ayuden en el diagnóstico del SAHS. Por último, se dedica una sección al tratamiento del SAHS, en la cual se expone tanto el método más extendido, la presión positiva continua de la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*) como otros métodos.

2.2. Patología

El SAHS es una enfermedad que se caracteriza por la oclusión repetida de las vías aéreas superiores, acompañada normalmente de esfuerzo torácico y abdominal, mientras el paciente se encuentra dormido [18]. Hasta hace pocos años no ha habido consenso en la definición exacta de los eventos de apnea e hipopnea [18], dificultándose el diagnóstico y la elección del tratamiento adecuado a cada enfermo. Además, al no existir esta estandarización, la comparación entre estudios centrados en el SAHS también sufre impedimentos. Para ayudar a homogeneizar el criterio de los especialistas, la AASM publica periódicamente un manual de referencia donde se explica la metodología adecuada para la adquisición de parámetros fisiológicos asociados al sueño [19]. La última versión de este manual está fechada en el año 2007 y recoge las definiciones de los conceptos más importantes relacionados con la enfermedad.

Uno de los parámetros más relevantes recogidos por el manual de la AASM es el *AHI*. En la práctica este parámetro se utiliza para determinar si un paciente padece SAHS o no. Para calcularlo basta contabilizar el número total de eventos de apnea o hipopnea y dividirlo entre el tiempo de sueño medido en horas [19]. Es por tanto una estimación del número de eventos de apnea o hipopnea por hora de sueño. Suele ser aceptado que un $AHI \geq 5$, asociado a síntomas como deterioro cognitivo e hipersomnolencia diurna, implica un SAHS relevante [18, 20]. Sin embargo, la relación entre la severidad del SAHS y el *AHI* está sujeta a debate ya que existen dudas acerca de si el número de eventos respiratorios es la causa principal, o única, de la aparición y aumento de gravedad de los síntomas

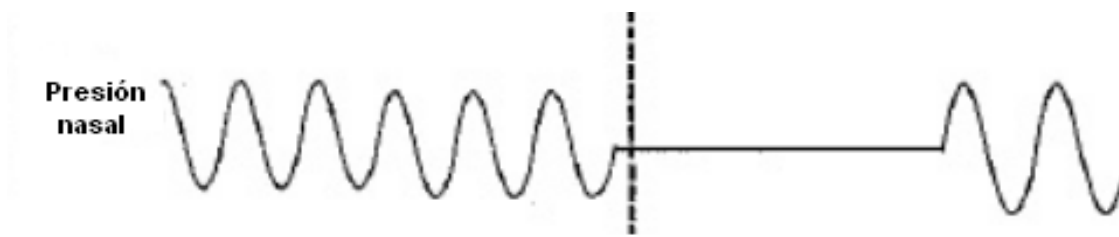


Figura 2.1: Ejemplo de flujo aéreo durante un evento de apnea.

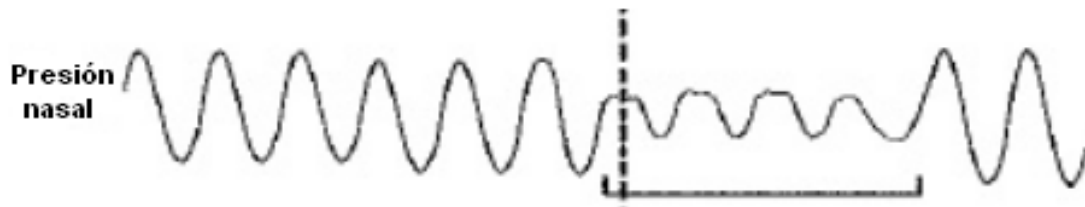


Figura 2.2: Ejemplo de flujo aéreo durante un evento de hipopnea.

asociados al SAHS [20]. Para este estudio los especialistas decidieron establecer el umbral diagnóstico en un $AHI \geq 10$, independientemente de otros síntomas adicionales. Esta elección es coherente con lo recomendado por la AASM [19].

En las Figuras 2.1 y 2.2 se muestran dos ejemplos gráficos de FA en las que se aprecian los eventos de apnea e hipopnea, respectivamente. Sin embargo, para este estudio, es más interesante las variaciones que se producen en la señal de HRV en el momento en el cual se produce un evento de apnea o hipopnea. Según un estudio de Baharav et al. [1], durante un evento de apnea o hipopnea la HRV presenta un grado de aleatoriedad mayor que en la HRV de un paciente que no presente síntomas de SAHS. Esto queda patente en las Figuras 2.3 y 2.4, donde se muestra que la mayor parte de las muestras de la señal de HRV de un sujeto sano se encuentra acotada entre valores próximos y presenta una regularidad mayor que la señal de HRV de un sujeto con SAHS durante un evento de apnea. Esta diferencia de variabilidad ofrece la idea de que un análisis no lineal aplicado sobre la señal de HRV podría aportar características significativas a la hora de discernir entre grupos SAHS positivo y SAHS negativo.

Otros estudios como el de Drinnan et al. [21] afirman que durante un evento de apnea se producen descensos recurrentes en ciclos más o menos regulares en la señal de HRV. Este hecho queda patente en la Figura 2.5. Se aprecia cómo en dicha gráfica se muestra una trama de 200 segundos de la señal de HRV de uno de los sujetos bajo estudio y cómo se producen descensos cíclicos en dicha señal, en este caso cada aproximadamente 50 segundos. Claramente, este hecho debe cambiar la distribución de potencia de la señal de HRV en torno a la frecuencia de 0.02 Hz ($\frac{1}{50} \text{ s} = 0.02 \text{ Hz}$). Por tanto es lógico pensar que ciertos parámetros espectrales puedan contener diferencias significativas cuando se comparen entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo.

Es importante mencionar que la definición de hipopnea se enfoca desde el punto de vista respiratorio o de la desaturación de oxígeno en sangre. Esto hace que no sea posible distinguir por mecanismos asociados al ECG o a la HRV los eventos de apnea de los de

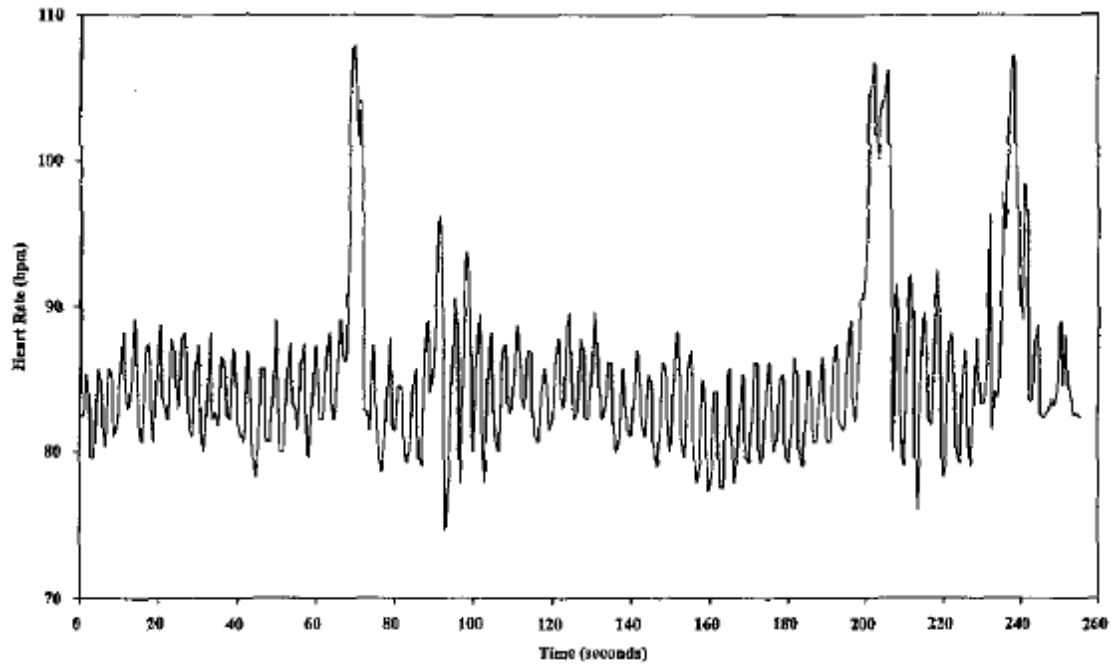


Figura 2.3: Ejemplo de HRV en un sujeto SAHS negativo [1].

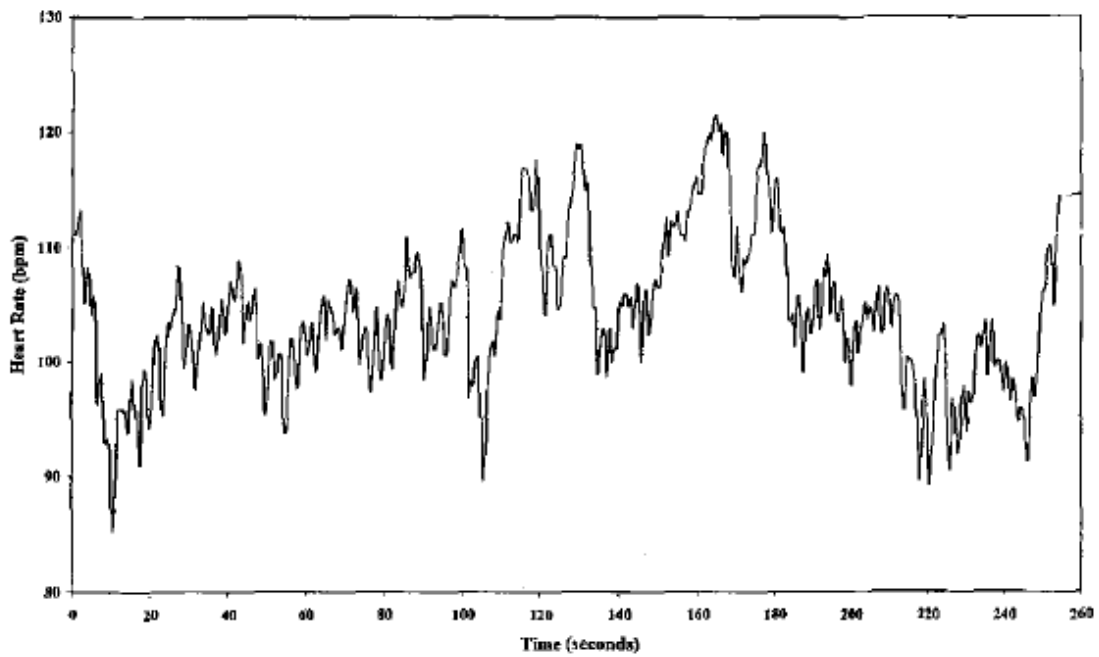


Figura 2.4: Ejemplo de HRV en un sujeto SAHS positivo [1].

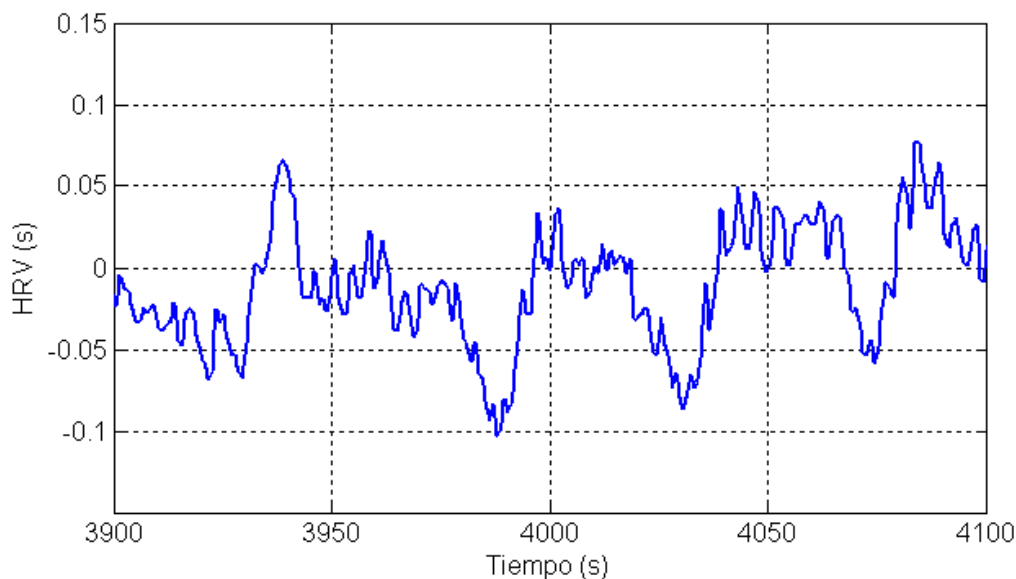


Figura 2.5: Ejemplo de un segmento de 200 segundos de la señal de HR. Se aprecian variaciones cíclicas de 50 segundos aproximadamente.

hipopnea. Sin embargo, esto no debería resultar un problema, ya que el objetivo de este TFM no es la detección de eventos, sino la ayuda al diagnóstico de la enfermedad del SAHS, para lo cual no es imprescindible el hecho de identificar eventos.

2.2.1. Oclusión de las vías aéreas superiores

La enfermedad del SAHS engloba tanto los trastornos respiratorios asociados a la apnea obstructiva del sueño como a la apnea central del sueño. En ambas se produce una obstrucción de las vías aéreas respiratorias, con la diferencia de que en la apnea obstructiva este cese total o parcial del FA se encuentra acompañado de esfuerzos torácicos y abdominales, mientras que en la apnea central no se producen tales movimientos respiratorios.

El segmento de las vías aéreas respiratorias que se ve obstruido durante un evento de apnea es la faringe. Esta característica de oclusión faríngea no es compartida por otros mamíferos [18], de lo cual se deduce que el SAHS es una enfermedad única de seres humanos. Esta oclusión de la faringe se encuentra íntimamente relacionada con la permeabilidad de la misma. Para mantener la permeabilidad es necesario un incremento de la actividad muscular por medio de procesos neurológicos. Sin embargo, durante el sueño estos procesos neurológicos son menos activos, lo que propicia el colapso de las vías aéreas [20]. En el momento en el cual el colapso comienza a ser efectivo, comienza a aumentar la resistencia aérea de la faringe. Esto va acompañado de una mayor presión aérea negativa con el objetivo de mantener el flujo aéreo durante la inspiración. Este aumento de la resistencia y la presión, acompañado de la disminución de la actividad neuronal durante el sueño, produce que la obstrucción de la faringe aumente aún más, volviendo a incrementarse la presión y la resistencia aérea. Este proceso cíclico culmina habitualmente con una oclusión total de la faringe produciéndose un evento de apnea [20].

Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Signos característicos
Somnolencia	<i>Arousals</i>	Obesidad descompensada en el tronco superior
Depresión	Ronquidos	Agrandamiento de la lengua
Fatiga	Periodos de sueño profundo	Edemas en las extremidades inferiores
Disminución de la memoria a corto plazo	Nicturia	Pérdida de la audición
Hipertensión pulmonar		Fuerte sudoración

Tabla 2.1: Sintomatología y signos característicos [6].

2.2.2. Signos, síntomas y factores de riesgo

La enfermedad del SAHS va acompañada de una serie de síntomas entre los cuales destacan el insomnio, ronquidos o somnolencia diurna. Estos síntomas, junto con una serie de signos característicos del SAHS, se encuentran expuestos en la Tabla 2.1.

Los síntomas se suelen ver incrementados con factores como el índice de masa corporal (*Body Mass Index, BMI*) o la edad. Además, en el caso específico de las mujeres, también se ven afectados por la menopausia. Estas características son, a su vez, algunos de los principales factores de riesgo. Estos y otros factores de riesgo son enumerados a continuación:

- Obesidad
- Edad
- Sexo
- Menopausia
- Alcoholismo y tabaquismo
- Faringe fisiológicamente estrecha
- Cuello corto
- Alteraciones en la epiglotis
- Ronquido habitual durante el sueño

2.2.3. Enfermedades asociadas

El SAHS está asociado con diferentes afecciones de naturaleza cardiovascular, cerebrovascular y metabólica. De hecho, el aumento de la actividad del sistema simpático producida por el SAHS es un factor que influye directamente en la hipertensión observada frecuentemente en muchos de estos pacientes [20]. Esta actividad simpática elevada también es uno de los posibles desencadenantes de la fibrilación auricular.

El hecho de que el SAHS venga acompañado de enfermedades de diferente índole no significa que sea un desencadenante o factor de riesgo de las mismas, es más, en muchos casos sucede al contrario, tales enfermedades pueden llegar a suponer un factor de riesgo en el padecimiento del SAHS. Es importante conocer la relación entre ellas ya que pueden ser un indicativo de la existencia de SAHS.

A continuación se describen brevemente algunas de estas afecciones relacionadas con el SAHS:

- **Hipertensión.** La hipertensión, o tensión vascular alta, se mide de forma automática con un tensiosómetro o de forma manual mediante el uso de un fonendoscopio. La presión arterial se presenta mediante dos medidas: la presión sistólica (“alta”) y la presión diastólica (“baja”). Se considera que un individuo tiene hipertensión cuando al menos tiene 140 mmHg de presión sistólica y presión diastólica superior a 90 mmHg [22].
- **Accidente cerebrovascular.** El accidente cerebro vascular, o apoplejía cerebral, tiene una relación directa con el SAHS. Las consecuencias vasopresoras producidas por la apnea pueden llegar a aumentar la vasodilatación y por tanto la presión craneal, produciéndose peligro de apoplejía [22].
- **Infarto de miocardio.** El término infarto hace referencia aun riego sanguíneo insuficiente y con daño tisular en este caso en una parte del corazón producido por una obstrucción en una de las arterias coronarias. Dicha obstrucción puede degenerar en isquemia y en angina de pecho que, de no ser tratada, con el tiempo puede producir una necrosis del miocardio, es decir, infarto. El infarto de miocardio es la principal causa de muerte en todo el mundo y se encuentra íntimamente relacionada con el SAHS [23]. De hecho, los enfermos de SAHS tienen hasta 5 veces más de probabilidades de padecer dolencias cardiovasculares que aquello que no lo tienen [23]. Además, de ser tratada la enfermedad del SAHS, disminuye en gran medida el riesgo de tener un infarto cardiaco [22].
- **Diseccción aórtica.** El esfuerzo torácico y abdominal común en los enfermos de SAHS produce un descenso de la presión intratorácica que degenera en una en un aumento de la presión aórtica transmural. Ésta es una de las principales causas de una diseccción aórtica repentina [22].
- **Roncopatía.** La roncopatía es el término médico que describe el hecho de roncar durante el sueño. Debe ser considerada como una enfermedad y no como un fenómeno natural. Esta enfermedad, aunque comúnmente asociada con el SAHS, no es la única causa que puede llegar a producirla. Causas como el sobrepeso, abuso del alcohol o inflamación de una parte de la vía aérea pueden ser también causas habituales del padecimiento de la roncopatía. Es por ello que no todos los pacientes de SAHS padecen roncopatía, ni todos los que padecen roncopatía tienen porqué padecer SAHS.
- **Otras enfermedades.** Existen también otras enfermedades que, aunque la relación causa efecto no es tan directa, diversos estudios han demostrado su relación. De esta manera se ha demostrado la relación entre el SAHS y la diabetes [24], el SAHS

y el parkinson [25], el SAHS y la epilepsia [25], etc. Estas relaciones suelen venir ligadas a la disminución de la saturación en sangre producida en las apneas o a los trastornos propios del sueño nocturno que degenera en un sueño no reparador.

2.3. Prevalencia

Recientes estudios han demostrado que, como ya se venía hablando en los últimos años, la enfermedad del SAHS se encuentra infradiagnosticada [26]. La prevalencia del SAHS en la población occidental se estima que se encuentra entre un 2 % y un 28 % de los que tan sólo en torno a la cuarta parte estarían diagnosticados [26].

Aunque existen diversos factores de riesgo que intervienen en el padecimiento del SAHS, los expertos coinciden en que los dos de los más importantes son la edad y el sexo. Se ha demostrado que el *AHI* tiene un claro incremento con el paso de los años, siendo dicho incremento de especial relevancia cuando se posee un *BMI* elevado (superior a 30) [27]. Por otra parte, se observa una clara relación de la prevalencia del SAHS con el sexo de la persona, siendo superior el número de sujetos enfermos varones. Estudios clínicos revelan que el SAHS se presenta en una relación 8 a 1 entre hombres y mujeres, aunque si se presta atención a otros estudios dicha relación se sitúa en 2 a 1 [28].

También se ha realizado estudios para comprobar si existe mayor o menor prevalencia entre distintos grupos étnicos. Se ha llegado a la conclusión que existen factores mucho más influyentes como la obesidad o la anatomía facial, pero que en ocasiones también existe una relación con la raza del paciente [28] [27].

2.4. Método diagnóstico convencional

Según todos los expertos, el método diagnóstico más fiable que se puede realizar para el diagnóstico del SAHS se basa en un estudio polisomnográfico en una unidad del sueño especializada. La PSG incluye el registro de la actividad neurofisiológica y cardio-respiratoria realizada durante la noche en las horas del sueño del paciente. Sin embargo, en ocasiones es necesario un estudio adicional durante el día en aquellos pacientes que presentan somnolencia diurna excesiva.

Los registros polisomnográficos suelen durar entre 8 y 10 horas [29], siendo 3 horas el límite inferior para una correcta evaluación [30]. En una unidad del sueño se monitorizan diferentes señales permitiendo al personal sanitario tomar notas sobre los datos de relevancia como las posturas o los movimientos corporales del paciente.

Las señales biomédicas registradas durante la PSG son típicamente las siguientes:

- EEG, pudiendo utilizar desde 2 hasta 32 electrodos, aunque se suelen utilizar 4 de acuerdo con la norma del sistema internacional 10 – 20.
- EOG, registrado mediante dos canales con los que pueden ser observados los movimientos oculares.
- EMG mentoniano registrado mediante dos canales para registrar el movimiento muscular.

- EMG de las extremidades, registrado mediante la colocación de dos electrodos, uno en cada tibia, para registrar posibles movimientos de las extremidades inferiores.
- ECG, registrado mediante dos electrodos subclaviculares y un tercero como referencia.
- FA buconasal, registrado mediante un termistor y una sonda de presión.
- Oximetría digital, utilizada para medir las variaciones de la SaO₂.
- Esfuerzo respiratorio, registrado mediante un cinturón torácico-abdominal.
- Sensor de posición.
- Micrófono, el cual se coloca en el cuello del paciente para detectar posibles ronquidos.
- Vídeo digital, que permite observar la relación de movimientos y convulsiones con cambios en el EEG.

Además de las señales registradas antes mencionadas, del estudio polisomnográfico se extraen diversos parámetros como el tiempo de sueño en sus diferentes fases, número de *arousals*, número de hipopneas, etc. Entre todos ellos el *AHI* tiene especial relevancia en este estudio, ya que es el utilizado para determinar si un determinado paciente padece o no SAHS. Aunque, como ya se ha comentado, el umbral del *AHI* a partir del cual se comienza a considerar que un paciente padece SAHS no está estandarizado, es decisión del médico especialista determinar el diagnóstico correcto de la enfermedad. Para ello se basa no sólo en el *AHI* si no también en una serie de sintomatología típica. En este estudio, como norma general, se consideró que el paciente padecía SAHS a partir de un *AHI* superior a 10.

En la Figura 2.6 se expone alguna de las señales antes enumeradas obtenidas durante un estudio de PSG. En concreto pertenece a un sujeto sano durante la fase del sueño REM. En esta fase son característicos los cruces de las señales de los canales del EOG debidos a movimiento ocular rápido. También es destacable la regularidad de las señales de esfuerzo torácico (ER-T), abdominal (ER-A) y FA, indicio de que el sujeto no presenta un evento de apnea. Otro indicio es que no se producen desaturaciones a lo largo de todo el registro medidas mediante la señal de oximetría (OXI). Otras señales que aparecen son el esfuerzo respiratorio suma (ER-S) y el ECG, del cual es posible extraer la señal de HRV.

En la Figura 2.7 se muestra el registro polisomnográfico de un sujeto con SAHS en el momento de sufrir un evento de apnea. Se aprecian varias diferencias con respecto a la Figura 2.6. En primer lugar se observa cómo, debido a una pausa respiratoria observada mediante la señal de FA, los esfuerzos abdominal y torácico son cada vez más elevados pero contrapuestos el uno al otro. También es fácilmente reconocible la desaturación progresiva producida como consecuencia del evento de apnea.

Pese a que la PSG es el método de referencia para el diagnóstico del SAHS, es una prueba compleja, de elevado coste y que priva a los pacientes de su entorno habitual de sueño, lo cual puede llegar a dificultar su realización. Dada la gran efectividad de la PSG, estas limitaciones se han considerado asumibles hasta el momento, mientras la

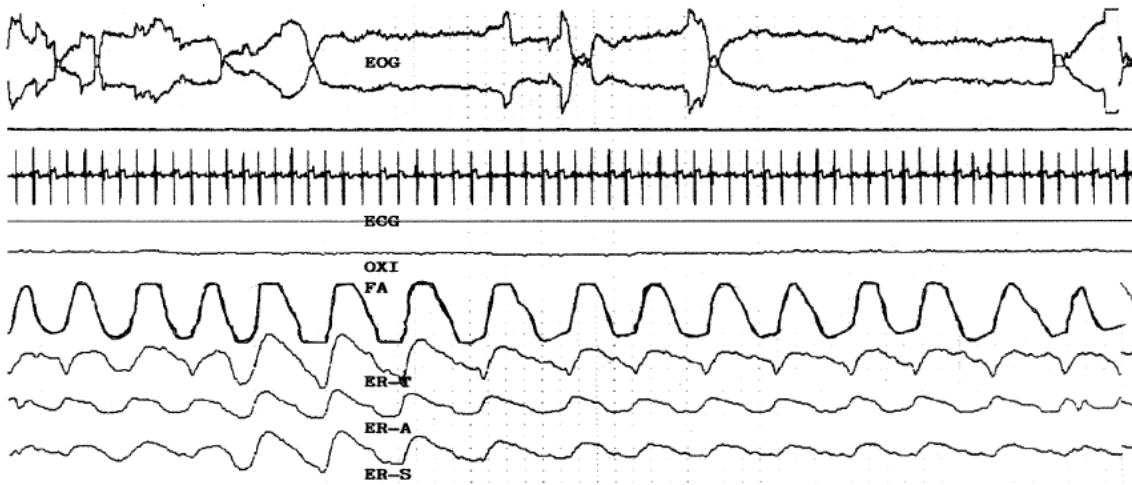


Figura 2.6: Registro polisomnográfico de un sujeto SAHS negativo [2].

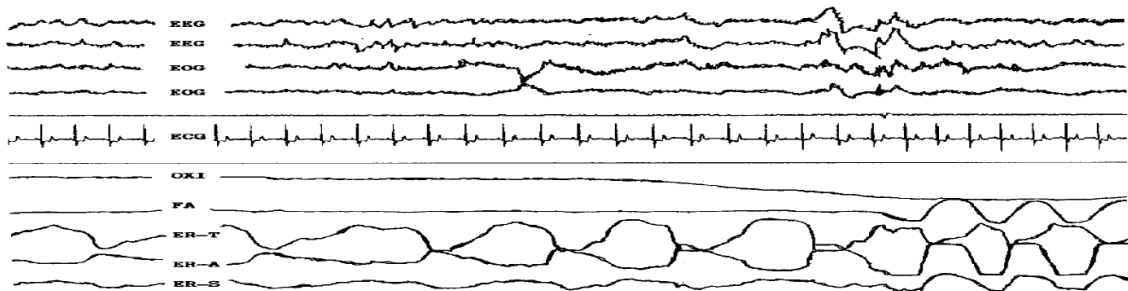


Figura 2.7: Registro polisomnográfico de un sujeto SAHS positivo [2].

demanda no supere ciertos umbrales. Sin embargo, diversas fuentes sostienen que dichos umbrales no van a mantenerse [31]. Siguiendo criterios conservadores, teniendo en cuenta que el SAHS se encuentra infradiagnosticado y suponiendo que se necesita una única PSG por paciente, se llega a la conclusión que el número estimado de PSGs necesarias para satisfacer la demanda será superior a 2.000 por cada 100.000 habitantes.

El elevado coste económico y la enorme cantidad de recursos necesarios para la realización de todas las pruebas polisomnográficas requeridas, han repercutido en la comunidad científica e investigadora, haciendo que se plantee en los últimos años la posibilidad de encontrar métodos que simplifiquen y reduzcan los costes del proceso de detección y diagnóstico del SAHS. Además, existen diversos estudios como el de Seen et al. [32], que han demostrado que no siempre es necesaria una PSG para el correcto y fiable diagnóstico de un sujeto con SAHS.

Es por estos motivos por los que han surgido nuevas líneas de investigación que apuestan por reducir el número de señales biomédicas para diagnosticar el SAHS. En este contexto se enmarca el presente TFM, en el cual pretende servir de ayuda al diagnóstico del SAHS empleando para ello como señal original el registro de ECG.

2.5. Alternativas a la PSG

Las alternativas a la PSG se han encaminado a la monitorización mediante equipos portátiles de sujetos sospechosos del padecimiento de SAHS. Es frecuente que esta reducción conduzca al análisis de pocas señales siendo típico el estudio del ECG, del EEG, de la SaO₂ y del FA. Dependiendo del número de señales registradas los equipos de monitorización se clasifican en cuatro grupos [33]:

- **Tipo I, equipo de PSG estándar.** Todos los estudios hasta la fecha coinciden en que es el único dispositivo que realiza registros con los que realizar un diagnóstico totalmente fiable. Es por ello que es considerado la referencia con la que comparar el resto de dispositivos.
- **Tipo II, PSG portátil completa.** A diferencia del Tipo I, estos equipos son portátiles. Deben poder registrar al menos 7 canales entre los que deben incluirse el EEG, EOG, EMG mentoniano, ECG, FA, esfuerzo respiratorio y SaO₂. No posee la fiabilidad de los equipos de Tipo I pero es posible calcular el AHI.
- **Tipo III, prueba portátil modificada de la PSG.** Deben poder realizar el registro y adquisición de al menos 4 señales, entre las cuales deben estar incluidas el ECG, la SaO₂, el FA y un canal de movimiento respiratorio.
- **Tipo IV, registro continuo de uno o dos parámetros fisiológicos.** En este grupo se engloban todos aquellos dispositivos que no cumplen los requisitos de los tipos anteriores. La mayor parte de este tipo de dispositivos registran uno o dos parámetros fisiológicos relacionados con el SAHS.

Hasta la fecha, los especialistas coinciden que el único método totalmente fiable para el diagnóstico del SAHS es el mediante la PSG, es decir, mediante la utilización de dispositivos de tipo I. Sin embargo, los resultados alcanzados con un número reducido de señales



Figura 2.8: Modelo de máscara de CPAP.

sí que han permitido que diversos métodos innovadores se hayan propuesto para complementar a la PSG. Además, se ha puesto de manifiesto que no nos encontramos ante un objetivo técnico inalcanzable, por lo que se espera que en un futuro cercano, alguna de estas técnicas de menor coste y más sencillas de realizar, lleguen a ser un sustituto fiable para la ayuda al diagnóstico del SAHS.

2.6. Tratamiento

Una vez realizado el diagnóstico del SAHS así como su grado de severidad es preciso realizar un tratamiento adecuado. Éste dependerá de cada caso concreto, aunque el tratamiento más extendido hasta la fecha es el uso del dispositivo que suministra presión positiva en la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) [34]. En la Figura 2.8 se muestra uno de estos dispositivos.

Este dispositivo aplica una presión de aire positiva a la faringe, la cual contrarresta la presión negativa que se produce durante un evento de apnea-hipopnea obstructiva. De esta forma no llega a producirse el colapso respiratorio. La presión que debe suministrar el CPAP dependerá de cada paciente y la fase del sueño, por tanto es necesario que el dispositivo sea capaz de una autorregulación de la presión aérea [35].

Aunque el uso del CPAP está bastante extendido, existen otros métodos de tratamiento del SAHS. En algunos casos pasan por medidas no invasivas como: pérdida de peso, abstinencia de alcohol y tabaco, tratamiento de la obstrucción nasal, cambios posturales a la hora de dormir, etc. En otros casos las medidas deben ser invasivas y pasan por la cirugía. En este caso se trata de corregir algún factor anatómico de las vías respiratorias que pueda estar suponiendo una obstrucción de las mismas.

Por último, existe otro tratamiento que sólo es recomendado en ocasiones para pacientes con SAHS leve o moderado. Consiste en la utilización de dispositivos orales conocidos



Figura 2.9: Modelo de prótesis de avance mandibular.

como prótesis de avance mandibular. Mediante el uso de estas prótesis se consigue colocar la mandíbula de tal forma que modifican la estructura anatómica de la faringe evitando así el colapso de la vía aérea. Este tratamiento posee algunos inconvenientes. Un elevado número de paciente se aquejan de dolor de dientes, boca seca o exceso de salivación cuando utilizan de forma continuada esta prótesis. Un modelo de este tipo de prótesis se muestra en la Figura 2.9.

Capítulo 3

Sujetos y señales

3.1. Introducción

Este capítulo pretende presentar de forma detallada los registros utilizados de ECG y la obtención de las señales de HRV a partir de éstos.

Para llevar a cabo dicha tarea se expondrá el capítulo siguiendo una serie de apartados. El primer punto tratará de exponer las características más importantes de la señal de ECG y los principales parámetros de dichos registros. Seguidamente, se describirá la población bajo estudio exponiendo los principales grupos de población y su división en grupos de entrenamiento y evaluación. A continuación, se pasará a explicar la adquisición de la señal de ECG, proceso de gran importancia, puesto que la forma en la que se hace varía dependiendo de si la señal se requiere para una PSG o para una monitorización del paciente. Seguidamente, se tratará el preprocesado de la señal, indispensable para la posterior obtención del complejo QRS. Una vez explicado el preprocesado pasará a explicarse el algoritmo empleado para la detección de los picos R, haciendo posible la obtención de la señal de HRV. Tras ello, se comentarán los métodos clásicos utilizados para la ayuda al diagnóstico de apnea mediante HRV.

3.2. Características de la señal de ECG

Los registros empleados de ECG han sido obtenidos mediante una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Por otro lado, la amplitud real de la señal de ECG se encuentra en el orden del milivoltio (mV). Sin embargo, como puede observarse en la Figura 3.1 la amplitud de la ECG se encuentra en torno al orden de las décimas de voltio. Esto es así debido a la forma de presentación y almacenamiento del dispositivo utilizado para la captación de la señal de ECG. Éste amplifica la señal de forma interna antes de presentarla o almacenarla. Este hecho no influye en absoluto en los resultados de este estudio, ya que a continuación se obtendrá la señal de HRV, en la cual no importa la ganancia que haya obtenido la señal de ECG, si no su distancia temporal entre picos R consecutivos.

En la Figura 3.1 puede además observarse la disposición de las ondas P y T, así como del complejo QRS. La forma de este complejo QRS puede verse afectado por diversos motivos, sobre todo si la línea base es oscilante o si la señal contiene artefactos. Además, tanto la amplitud como la dirección de la onda depende de la colocación del o los elec-

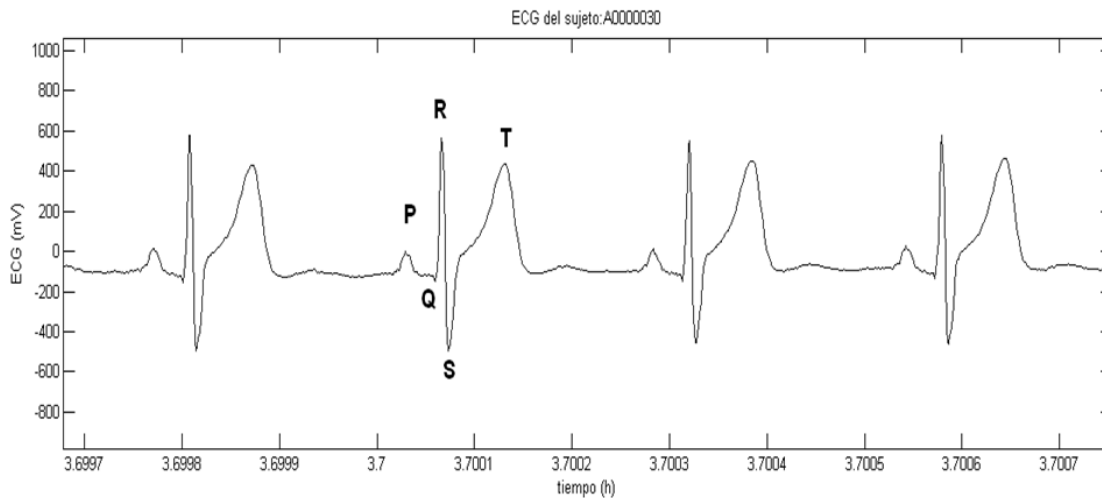


Figura 3.1: Señal de ECG de uno de los sujetos bajo estudio. Se han indicado en la gráfica los picos de las diferentes ondas de la señal.

trodos con los que haya sido adquirido el ECG. Estos conceptos pasarán a explicarse con más detalle en posteriores apartados.

3.3. Población bajo estudio

Los registros utilizados en el estudio propuesto en este PFC pertenecen a 240 sujetos (160 SAHS positivos y 80 SAHS negativos). Tales registros se han obtenido mediante un polígrafo Alice 5 (Respironics, Philips Healthcare, The Netherlands). Todos ellos proceden de la unidad del sueño del Hospital Universitario Pío del Río Horteiga de Valladolid, con la cual colabora el GIB.

Para la realización del estudio ha sido necesario dividir los sujetos en dos nuevos grupos identificados como grupo de entrenamiento y grupo de evaluación. Cada grupo se ha formado de forma pseudo-aleatoria teniendo en cuenta que estuvieran pareados en cuanto a *BMI* y edad. El grupo de entrenamiento consta del 40 % de los sujetos SAHS positivos y el 40 % de los sujetos SAHS negativos totales, por lo que contenía un total de 96 sujetos. Por su parte el grupo de evaluación cuenta con los restantes 60 %, por lo que consta de 144 sujetos en total. Las características más detalladas de ambos grupos pueden verse en la Tabla 3.1.

El motivo por el cual se han dispuesto los anteriores grupos es la siguiente: mediante el grupo de entrenamiento se trata de configurar los parámetros óptimos, se realiza una selección de características y se determina los mejores umbrales de diferenciación de sujetos con y sin SAHS para ese grupo. Posteriormente, con el grupo de evaluación, se validan dichos umbrales y se observa la efectividad del método diagnóstico, en términos de precisión, sensibilidad y especificidad, con un grupo diferente y mayor del usado para calcular dichos parámetros y umbrales. De esta forma se otorga capacidad de generalización al estudio.

Características	Todos	SAHS negativos	SAHS positivos
Sujetos (n)	240	80	160
Edad (años)	52.3 ± 13.7	47.2 ± 12.2	54.8 ± 13.8
Varones (%)	77.5	65.0	83.8
BMI (kg/m ²)	29.9 ± 4.4	27.8 ± 3.7	30.8 ± 4.3
Registro (horas)	7.3 ± 0.6	7.3 ± 0.3	7.2 ± 0.6
AHI (eventos/hora)	–	3.9 ± 2.4	36.6 ± 25.7
Características	Entrenamiento	SAHS negativos	SAHS positivos
Sujetos (n)	96	32	64
Edad (años)	52.4 ± 13.8	47.3 ± 10.6	54.9 ± 14.5
Varones (%)	77.1	62.5	84.4
BMI (kg/m ²)	29.8 ± 4.2	28.3 ± 4.4	30.6 ± 3.9
Registro (horas)	7.3 ± 0.3	7.3 ± 0.3	7.2 ± 0.4
AHI (eventos/hora)	–	4.2 ± 2.2	35.0 ± 25.2
Características	Evaluación	SAHS negativos	SAHS positivos
Sujetos (n)	144	48	96
Edad (años)	52.2 ± 13.7	47.2 ± 13.2	54.7 ± 13.4
Varones (%)	77.8	66.7	83.3
BMI (kg/m ²)	29.8 ± 4.5	27.5 ± 3.3	31.0 ± 4.7
Registro (horas)	7.3 ± 0.7	7.3 ± 0.3	7.2 ± 0.8
AHI (eventos/hora)	–	3.7 ± 2.5	37.7 ± 26.2

Tabla 3.1: Resumen de características de la población bajo estudio.

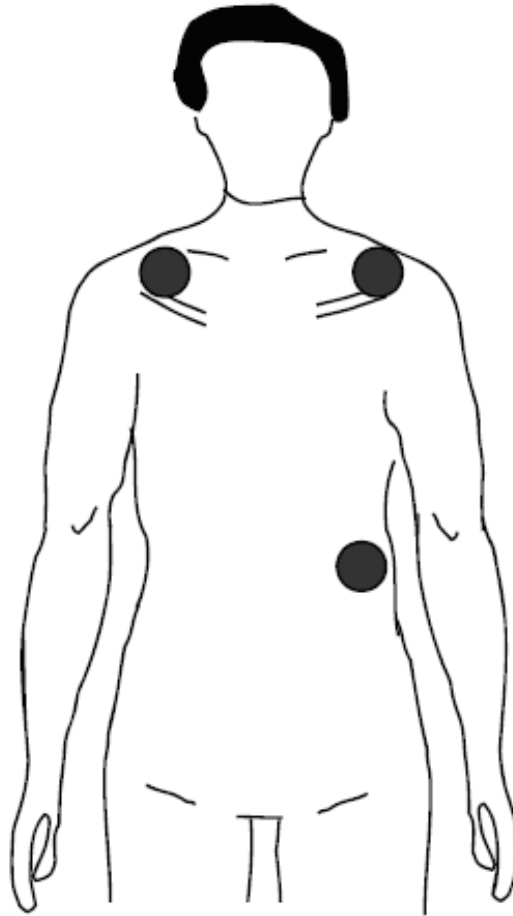


Figura 3.2: Colocación típica de los electrodos en una PSG para la correcta adquisición de la señal de ECG.

3.4. Adquisición de la señal de ECG

Para comenzar es preciso comentar que las señales de ECG utilizadas en el TFM han sido obtenidas de un estudio polisomnográfico, por tanto la forma de adquisición de la señal ha sido completamente dependiente de este hecho.

Para la correcta adquisición de la señal de ECG deben colocarse una serie de electrodos cuya situación varía dependiendo de la monitorización que se desee hacer. De esta forma es común que en ambulancias se coloquen 4 ó 5 electrodos, mientras que convencionalmente llegan a colocarse hasta 12. En el caso que nos atañe, es decir, la adquisición del ECG durante la PSG es frecuente que se utilicen 3 electrodos. Sin embargo, ésta no es la única configuración posible. Para ver la disposición de tales electrodos durante una PSG puede observarse la Figura 3.2. Otra configuración distinta puede verse en la Figura 3.3.

Debido a la forma de adquisición antes descrita se obtuvieron dos canales correspondientes a cada uno de los dos electrodos subclaviculares del paciente. Concretamente, se escogió para todos los pacientes el canal obtenido del electrodo subclavicular izquierdo.

Esta colocación de electrodos que se observa en la Figura 3.2 difiere de la configuración

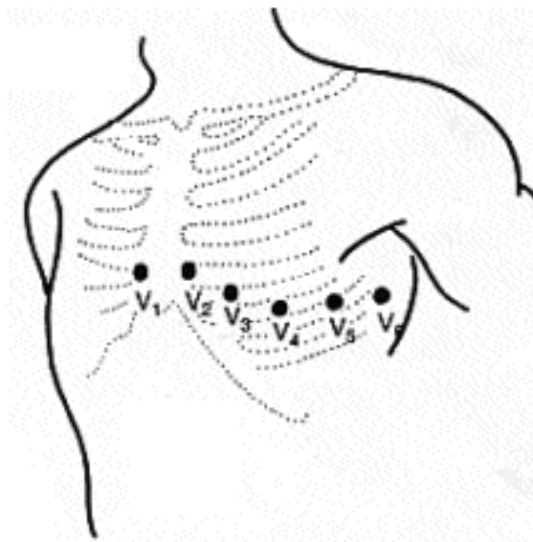


Figura 3.3: Colocación estándar de electrodos torácicos para la adquisición de la señal de ECG.

estándar que podría utilizarse, por ejemplo, en una unidad coronaria para el tratamiento de enfermos con afecciones relacionadas con el corazón.

3.5. Preprocesado de la señal de ECG

Durante la adquisición es común que los dispositivos contengan algún tipo de amplificación además de un filtrado previa presentación de la señal. Éste último suele servir para filtrar interferencias electromagnéticas principalmente procedentes de la red eléctrica [36, 37].

A pesar de dicho filtrado y de la amplificación diferencial del dispositivo, con frecuencia no es suficiente para obtener una señal de ECG completamente libre de artefactos. Se suele apreciar en la señal un rizado de 50 Hz (procedente de la red eléctrica), además de ruido de baja frecuencia, el cual es generado por el movimiento muscular así como de la misma respiración o el ruido interferente proveniente de otros aparatos eléctricos [37]. Es por ello que previamente a la obtención del intervalo RR es necesario un procesado previo.

A su vez es importante la corrección de la línea de base, ya que puede contener una pequeña modulación que, en algunos casos, puede llegar a ser incluso superior a la misma amplitud del ECG [38]. Una clara modulación de la línea de base puede observarse en la Figura 3.4.

El filtrado y corrección de la línea de base ha sido realizado en este TFM en dos etapas. En la primera se hace uso de dos filtros de mediana, con los cuales se eliminan los rizados del complejo QRS y de los picos P y T. A continuación, se aplica sobre la señal de ECG inventanada un filtro paso bajo de orden 5 tipo Butterworth de fase cero con una frecuencia de corte 0.8 Hz. De esta forma se consigue eliminar la deriva de la línea de base existente en la mayor parte de los registros.

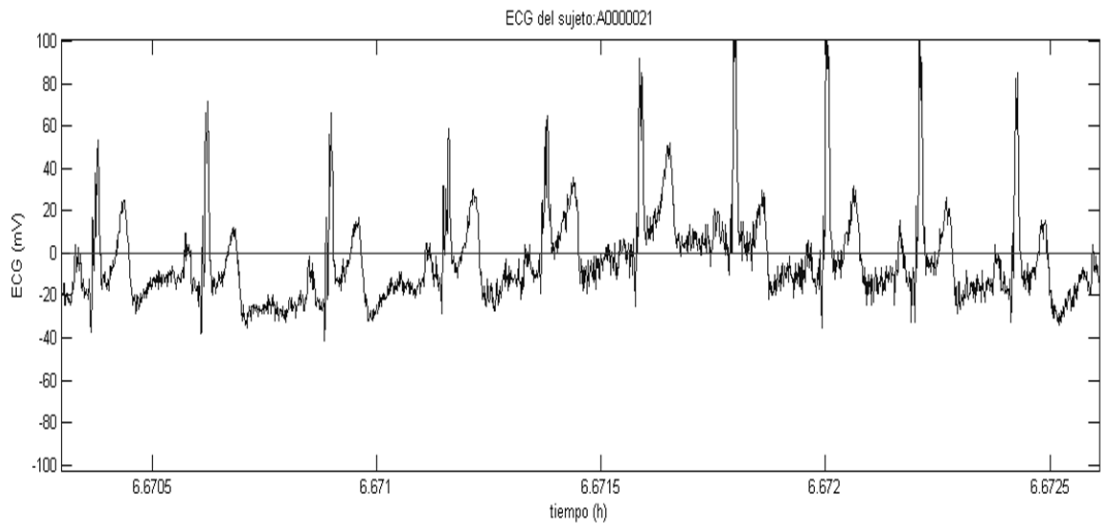


Figura 3.4: ECG de uno de los sujetos bajo estudio con una clara deriva de la línea de base así como elevado ruido muscular.

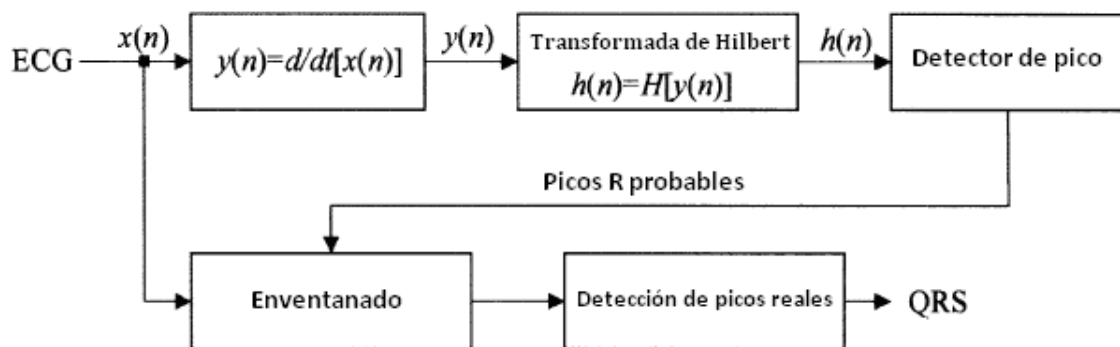


Figura 3.5: Diagrama de bloques del algoritmo de detección del complejo QRS.

Una vez realizada la etapa de preprocesado, la señal ya se encuentra en condiciones óptimas para realizar la medición del intervalo RR.

3.6. Obtención de la señal de HRV

Para hallar la distancia entre intervalos de los picos R se ha seguido un algoritmo descrito mediante el diagrama de bloques funcionales se muestra en la Figura 3.5.

Tanto este algoritmo como la etapa de preprocesado de la señal de ECG han sido implementados como paso previo a la obtención de la HRV. Finalmente, se obtuvo una estructura de datos en la cual estaban almacenadas la posición de las muestras de los picos P, Q y R de los ECG de todos los pacientes en estudio.

A partir de aquí la obtención de la HRV es prácticamente directa. Por un lado, en el eje de abscisas, se colocan cada uno de los instantes temporales en los que se ha producido un pico R. Por su parte en el eje de ordenadas se representa la diferencia entre el instante temporal de dicha muestra y la anterior. Esto se encuentra explicado de forma gráfica en

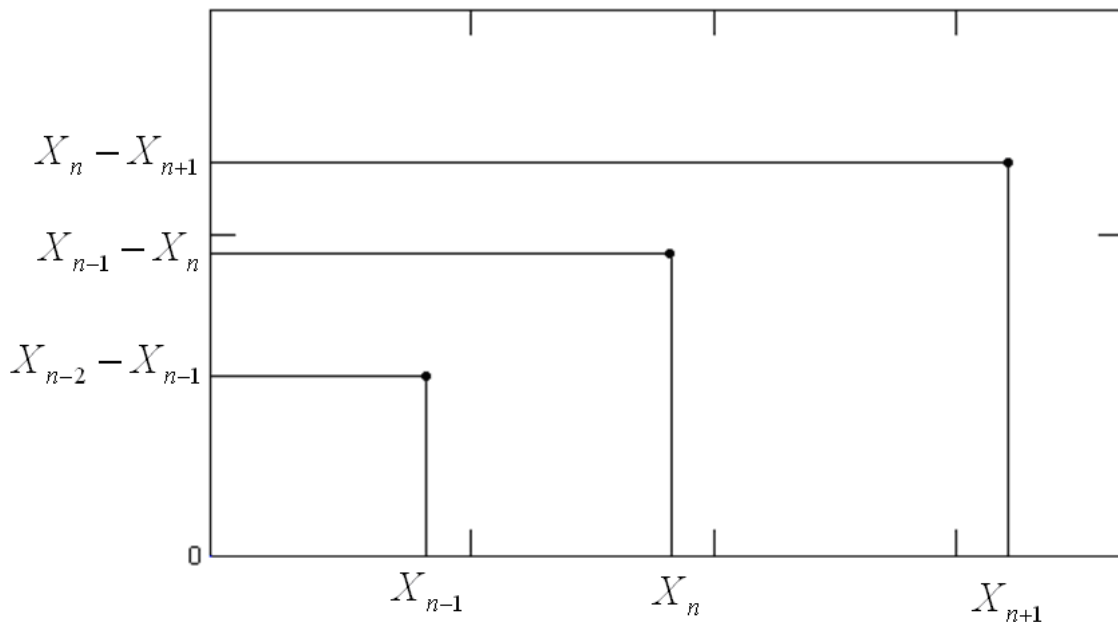


Figura 3.6: Construcción de la señal de HRV.

la Figura 3.6.

Aunque ya se comentó que lo que se obtenía del algoritmo de detección de picos R eran las muestras en las cuales se localizaban los picos R y no sus instantes temporales, el paso de uno a otro es directo sin más que dividir entre la frecuencia de muestreo, 200 Hz.

A pesar del preprocesado de la señal en la HRV se encuentran varios puntos correspondientes a pulsos fisiológicamente imposibles. Por ejemplo, se observan taquicardias y bradicardias en los que el corazón debería haber latido a más de 3 veces por segundo y a continuación se para llegando incluso a estar en reposo durante 6 segundos. Este hecho lo podemos observar en la HRV obtenida de uno de los pacientes bajo estudio de la Figura 3.7 y no se debe al hecho de un mal procesado de la señal de ECG o una mala implementación del algoritmo de obtención de la HRV. Se debe a artefactos del ECG debidos, entre otras causas, a movimientos del paciente, durante los cuales los electrodos pueden llegar incluso a despegarse. Un ejemplo de artefacto en el registro de ECG de un paciente se puede observar en la Figura 3.8.

Lógicamente, las muestras de la señal de HRV fisiológicamente imposibles deben descartarse. Para ello se ha seguido las recomendaciones expuestas por Penzel et al. [39]. Los descartes de muestras realizadas han sido las siguientes:

- Muestras que representaban intervalos RR inferiores a 0.33 segundos y superiores a 1.5 segundos.
- Muestras que representaban intervalos RR cuya diferencia con el anterior o posterior intervalo se diferenciaban en más de 0.66 segundos.

Una vez realizados los anteriores descartes se obtenía las señales de HRV libres de artefactos, como la expuesta en la Figura 3.9.

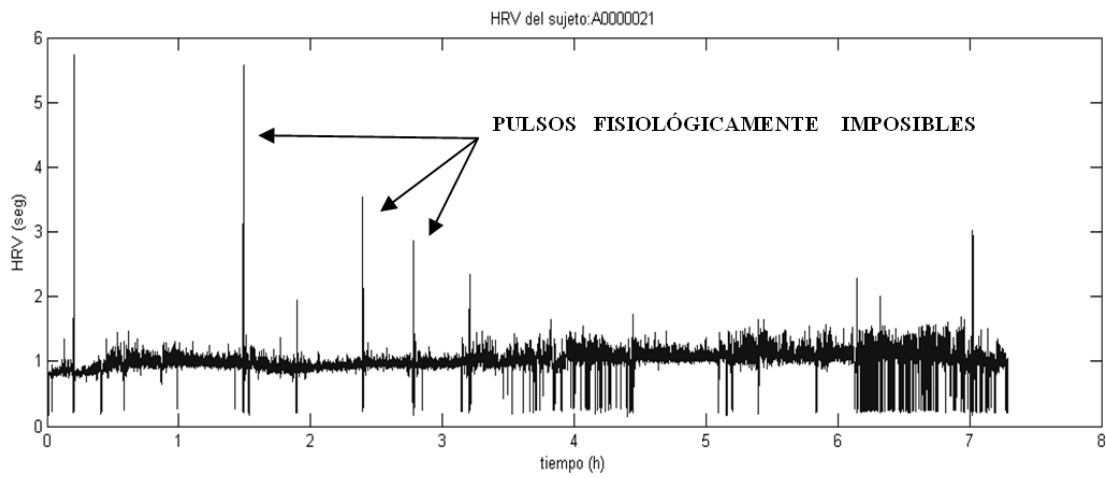


Figura 3.7: Ejemplo de pulsos fisiológicamente imposibles.

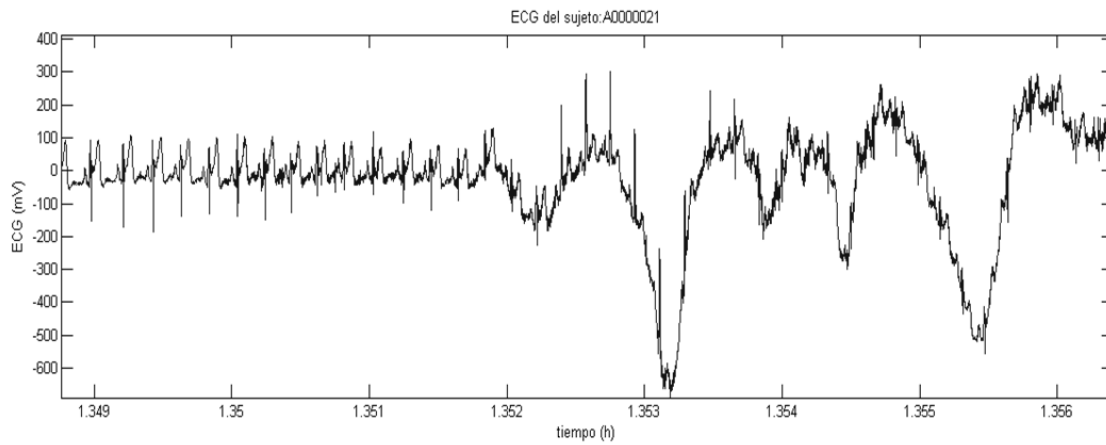


Figura 3.8: Ejemplo de artefacto en la señal de ECG de uno de los sujetos bajo estudio.

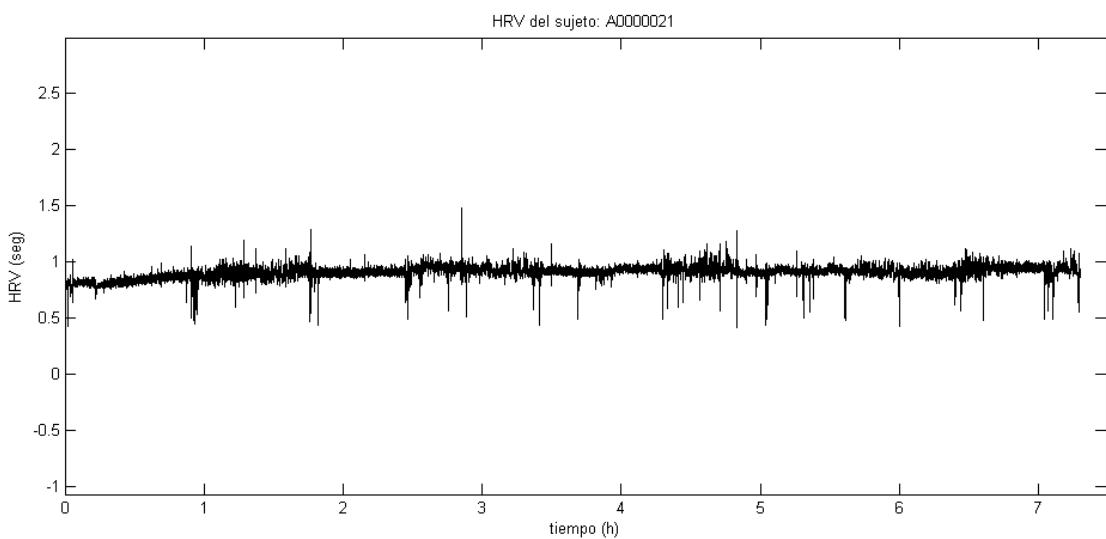


Figura 3.9: HRV libre de artefactos de uno de los sujetos bajo estudio.

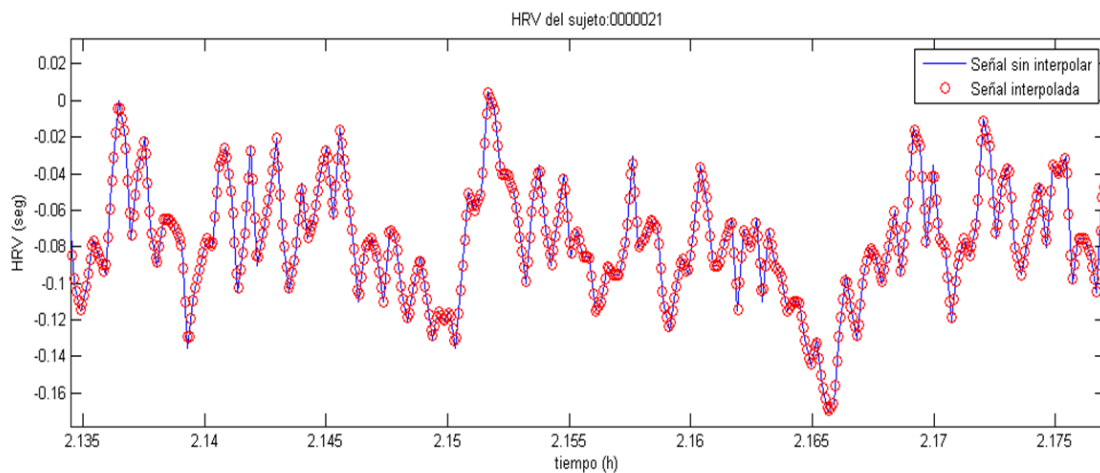


Figura 3.10: Señal de HRV libre de artefactos e interpolada mediante *splines* cúbicos a 3.41 Hz.

Una vez obtenida una HRV libre de artefactos casi todos los estudios revisados realizan una interpolación de la señal. En unos casos interpolación lineal [40], en otros por *splines* ya sean de orden 3 o superior [39]. Esto es así principalmente debido al hecho de que la señal de HRV no se encuentra equiespaciada en su eje de abscisas, lo que puede dar lugar que la obtención de parámetros frecuenciales no sea adecuada.

En el caso de este TFM, dependiendo del parámetro que se deseara obtener, se ha trabajado con la señal interpolada o sin interpolar. Por ejemplo, para la obtención de cualquier parámetro espectral se ha utilizado la señal de HRV interpolada, mientras que para la obtención de parámetros utilizando técnicas no lineales, como *it CTM*, *LZC* o la *Sam-pEn*, no es necesario que las muestras de la señal se encuentren equiespaciadas, por lo que se hizo uso de la señal de HRV libre de artefactos pero sin interpolar.

La interpolación se ha realizado por *splines* cúbicos y a una frecuencia de remuestreo de 3.41 Hz. Esto fue así para continuar con lo expuesto por Penzel et al. [39]. Un ejemplo de señal de HRV interpolada a 3.41 Hz se muestra en la Figura 3.10.

Una vez interpolados, los registros de HRV se encuentran listos para ser estudiados en el dominio de la frecuencia.

Capítulo 4

Metodología

4.1. Introducción

Este capítulo recoge las técnicas, métodos y algoritmos empleados para llevar a cabo el estudio. Comprenden por un lado los nuevos métodos propuestos basados en características espectrales y no lineales, por otro los métodos basados en características clásicas de la señal de HRV.

El proceso metodológico propuesto se llevó a cabo en tres etapas. La primera consiste en la extracción de diversas características de naturales espectral y no lineal. Posteriormente, se realizó una selección de las mismas basándose en la selección automática SLR. La última etapa consiste en una clasificación de las características seleccionadas por medio de SVM.

Como análisis complementario y con la finalidad de facilitar la comparación, se desarrolló también el mismo proceso metodológico pero basado en características clásicas de la HRV.

Este capítulo se encuentra dividido en varias secciones. En la primera de ellas, después de la presente introducción, se describirán las características espectrales y no lineales que se eligieron para realizar la etapa de extracción de características. A continuación, se expondrá y explicará la etapa de selección de características mediante SLR. La sección 4.4 estará dedicada a exponer los principios básicos de SVM, utilizado en la etapa de clasificación de características. La sección 4.5 expondrá los parámetros que clásicamente se vienen utilizando procedentes de la señal de HRV para la ayuda al diagnóstico del SAHS. Finalmente, se realizará un análisis estadístico basado en índices de rendimiento diagnóstico, curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y en test de significación, en concreto el test U de Mann–Whitney.

4.2. Extracción de características

En el anterior capítulo se expuso cómo se obtuvo la señal de HRV. Además, se explicó que para la extracción de características espectrales era preciso realizar una previa interpolación una vez eliminados los pulsos fisiológicamente imposibles. Para la extracción de características no lineales se veía cómo no era necesario realizar interpolación alguna.

A continuación, pasará a explicarse cómo se realizó la extracción de características diferenciando entre los dos grandes tipos: características espectrales y no lineales.

4.2.1. Análisis espectral

Es frecuente la utilización del análisis espectral cuando se trabaja con señales biomédicas. Diversos trabajos como [41, 42] utilizan distintas técnicas de análisis espectral en su mayoría basadas en la transformada Wavelet, en la transformada discreta de Fourier (*Discrete Fourier Transform*, DFT), o en alguna de sus formas derivadas de ésta última, como la FFT, la transformada corta de Fourier (*Short Time Fourier Transform*, STFT) o la transformada de Welch.

Transformada de Welch

En el presente estudio se optó por el uso de la transformada de Welch como método para la obtención de una estimación de la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD) de la señal de HRV. Esta técnica se engloba dentro de las denominadas no paramétricas y emplea la FFT como paso intermedio de cálculo [3].

La obtención de la PSD mediante el método de Welch implica la división de la señal en varios segmentos o ventanas en donde de cada uno de los cuales se obtendrá su periodograma modificado, que finalmente se promedian para obtener la PSD estimada final.

La elección de esta forma de obtención de la PSD se debió a las ventajas de la transformada de Welch [3]:

- Reducción de la carga computacional en comparación con otros métodos.
- Reducción de la necesidad de almacenamiento.
- Cómoda implementación sobre señales de naturaleza no estacionaria.
- Reducción del ruido de estimación espectral.

Un claro ejemplo de la última ventaja descrita se aprecia en la Figura 4.1, en la cual aparece la PSD de la HRV de un sujeto calculada mediante FFT y calculada mediante el método de Welch.

Además, gracias al estimador de la PSD mediante el método de Welch, se consigue evitar uno de los mayores inconvenientes que supone trabajar con señales biomédicas. Con dichas señales no es posible asumir condiciones de gaussianidad y estacionariedad. Esto implica que no es posible el uso directo de la transformada de Fourier. Sin embargo, cuando más pequeños sean los segmentos escogidos en el método de Welch, más se parecerán cada uno de dichos segmentos a una señal estacionaria.

El método de Welch se apoya sobre la siguiente base matemática: sea $X(j), j = 0, \dots, N - 1$ una secuencia estacionaria de longitud N , estocástica de segundo orden, con una densidad espectral $P(f), |f| \leq \frac{1}{2}$. Se construyen segmentos de longitud L de esta secuencia, incluyendo la posibilidad de solapamiento, de tal forma que $X_1(j), j = 1, \dots, L - 1$ sea el primero de esos segmentos. El punto de inicio de los segmentos se encontrará a D unidades de distancia, de la siguiente manera:

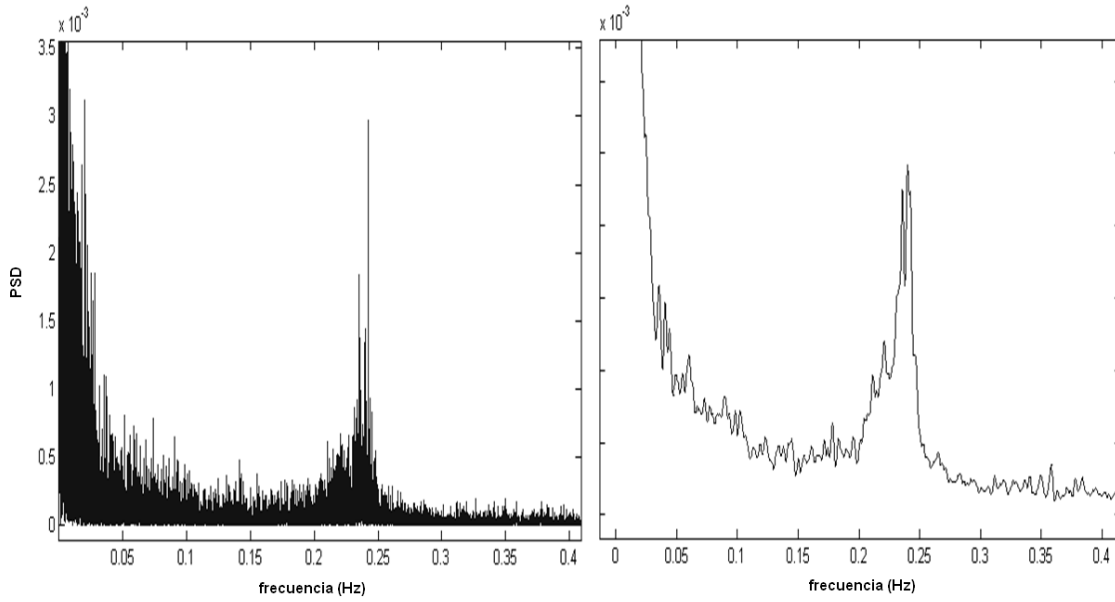


Figura 4.1: PSD de la HRV calculada mediante FFT (izquierda) y calculada mediante el método de Welch (derecha). Se aprecia como la variabilidad de la estimación de la PAD mediante el método de Welch es menos a costa de de una menor resolución espectral.

$$\begin{aligned}
 X_1(j) &= X(j) & j &= 0, \dots, L-1 & (4.1) \\
 X_2(j) &= X(j+D) & j &= 0, \dots, L-1 \\
 X_K(j) &= X(j+(K-1)D) & j &= 0, \dots, L-1
 \end{aligned}$$

Por tanto se tienen K de tales segmentos que cubren toda la secuencia inicial. Una fácil comprensión de la disposición de los segmentos con posibilidad de solapamiento se puede ver en la Figura 4.2.

A continuación, se selecciona una ventana $W(j)$, $j = 0, \dots, L-1$ y se forman las secuencias $X_1(j)W(j), \dots, X_K(j)W(j)$. Sobre esta secuencia se calcula la DFT, obteniendo $A_1(n), \dots, A_K(n)$:

$$A_K(n) = \frac{1}{2} \sum_{j=0}^{L-1} e^{-2K_i j n / L} \quad (4.2)$$

De esta manera se obtienen los K periodogramas modificados correspondientes a cada segmento:

$$I_k(f_n) = \frac{L}{U} |A_K(n)|^2 \quad k = 1, \dots, K. \quad (4.3)$$

$$f_n = n/L, n = 0, \dots, L/2 \quad U = \frac{1}{L} \sum_{k=1}^{L-1} W^2(j). \quad (4.4)$$

Finalmente, se obtiene la estimación de la PSD como promedio de los anteriores periodogramas:

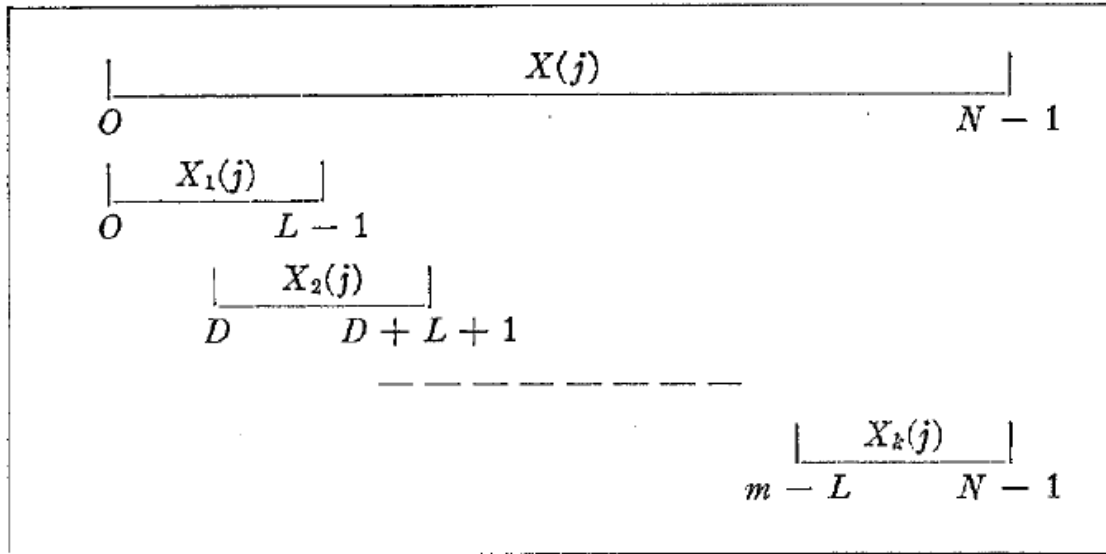


Figura 4.2: Segmentación de la secuencia temporal necesaria para realizar el método de Welch [3]

$$\hat{P}(f_n) = \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K I_k(f_n). \quad (4.5)$$

Para evaluar el estimador de una señal generalmente se hace uso de su varianza con respecto a la señal sin estimar. En ese sentido el estimador de Welch se dice que es asintóticamente consistente [43]. Para maximizar este comportamiento se suele usar solapamiento del 50% ($D = L/2$). Cabe destacar que cuanto mayor sea el solapamiento, se conseguirá una mayor resolución espectral a cambio de una mayor carga computacional.

Para la obtención de resultados en este estudio fueron utilizadas ventanas Hamming de 2048 muestras. Lo cual, para una frecuencia de muestreo de 3.41 Hz equivale a aproximadamente 10 minutos de la señal de HRV (suficientemente grande como para contener varios eventos de apnea). Además, se utilizó un solapamiento al 50% para maximizar el comportamiento del estimador asintótico y 2^{15} puntos a la hora de obtener la DFT para todo el rango de frecuencias, positivas y negativas. Esto último equivale a $2^{14} + 1$ puntos para la parte positiva del espectro y la componente continua.

Normalización

Una vez realizada la estimación de la PSD es conveniente normalizarla dividiéndola entre el área total. De esta forma se puede ver la PSD como si se tratará de una densidad de probabilidad de frecuencia. Este hecho, como se verá más adelante, es muy conveniente a la hora de entender la entropía espectral (*Spectral Entropy, SE*). Además, el cálculo de la potencia relativa (*PR*) será más sencillo ya que simplemente se deberá calcular el área de la estimación de la PSD normalizada en el rango de frecuencias dado.

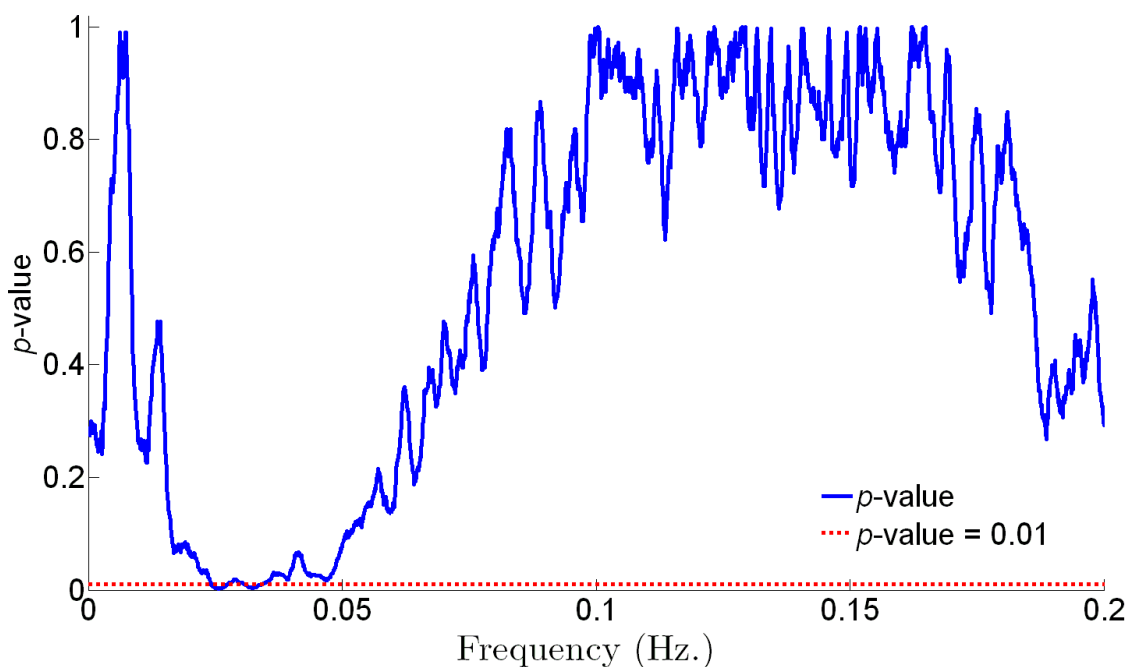


Figura 4.3: Representación de p -valor para cada frecuencia mediante el test U de Mann–Whitney.

Bandas espectrales de interés

Llegados a este punto se tiene la estimación de la PSD de la HRV normalizada por su área total. Sin embargo, antes de calcular los parámetros espectrales es necesario determinar una o varias bandas de interés sobre las cuales calcularlos. De esta manera se maximizarán las diferencias significativas y el parámetro calculado contendrá mayor información.

Para ello, sobre toda la banda de frecuencias, que comprende desde la frecuencia cero hasta la mitad de la frecuencia de muestreo ($3.41/2$ Hz), se realizó el test U de Mann–Whitney para cada una de las frecuencias del espectro entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo. De esta manera se obtuvieron dos bandas espectrales que arrojaban diferencias significativas entre ambos grupos. Dichas bandas se muestran en la Figura 4.3, las cuales se encuentran entre $(0.0242, 0.0274)$ Hz y $(0.0309, 0.0341)$ Hz.

Cabe destacar que la utilización de un test de significación no paramétrico como es el test U de Mann–Whitney se llevó a cabo después de comprobar que los datos no cumplían los requisitos de normalidad y homocedasticidad, necesarios para la utilización de un test de significación paramétrico.

En aspectos relacionados con medicina es común que el umbral del p -valor se tome bastante restrictivo [9]. Es por ello que se eligió el nivel de significación (también llamado potencia de contraste) del 1 %, o lo que es lo mismo, 0.01.

Parámetros espectrales

Teniendo como base de referencia anteriores estudios [44, 45] se procedió al cálculo de cuatro parámetros espectrales en la banda frecuencial definida anteriormente:

- **Entropía Espectral.** Es medida del grado de regularidad de una señal en el dominio de la frecuencia. Una estimación de la SE surge al aplicar la entropía de Shannon sobre la PSD [46, 47]. Para llevar a cabo el cálculo de la SE en primer lugar se debe normalizar la PSD (algo que ya se hizo anteriormente) de forma que la suma de sus componentes frecuenciales, en el rango de frecuencias a aplicar, sea 1.

$$Q(f) = \frac{P(f)}{\sum_f P(f)}. \quad (4.6)$$

A continuación, se aplica la función de Shannon y se suman todas las componentes de frecuencia. El resultado se ha de mostrar normalizado entre 0 y 1.

$$SE = \frac{1}{\log N} \sum_f Q(f) \log \frac{1}{Q(f)}, \quad (4.7)$$

donde N es el número total de componentes frecuenciales. Así, un valor de SE cercano a 1 significará una elevada regularidad en la función de PSD, o lo que es lo mismo un espectro bastante plano, como ocurre con el ruido blanco. Por el contrario, si la potencia se centra en una banda claramente dominante, el valor de SE será cercano a 1 [48].

- **Potencia relativa.** Es la potencia en una franja de frecuencias dada y normalizada entre el área total de la PSD. Dado que ya se realizó una normalización de la PSD tal y como se muestra en la ecuación 4.6, tan sólo es necesario calcular la potencia cómo el el área de la PSD. Se debe destacar que el cálculo de la potencia es una estimación de la misma, ya que se parte a su vez de una estimación de la PSD al utilizar el método de Welch.
- **Frecuencia mediana (FM).** Es un índice usado para resumir de una forma global el contenido y la distribución de potencia de la PSD. Se define cómo aquella frecuencia a partir de la cual se acumula el 50 % del área de la PSD [49]. La definición matemática formal de la FM es la siguiente:

$$\frac{1}{2} \sum_{f_1}^{f_2} P(f) = \sum_{f_1} FMP(f), \quad (4.8)$$

donde f_1 y f_2 son los límites de frecuencia máximo y mínimo, respectivamente.

- **Amplitud de pico (AP).** Este parámetro se define cómo el valor máximo de la PSD en un rango de frecuencias dado. Se aprecia rápidamente que este parámetro se encuentra muy relacionado con la PR . Aunque no es obligatoriamente cierto, es normal que si una PSD dada tiene un valor elevado de PR también lo tendrá de AP . Es por ello que se espera encontrar una cierta correlación en los valores de la PR y la AP , lo que implica que los sujetos SAHS potitivos tendrán un valor de AP mayor en media que los sujetos SAHS negativos.

Se desea incidir que de nuevo la previa normalización de la estimación de la PSD es muy importante. Se sabe que la amplitud de la PSD de la HRV puede ser de distinto orden de magnitud de un sujeto a otro. Sin embargo, se desea que las diferencias que se encuentren sean debidas a una distinta distribución de potencia y no a una forma distinta de adquisición de la señal. Es por ello que la normalización de la PSD cobra de nuevo vital importancia.

4.2.2. Análisis no lineal

Pese a que métodos espectrales relacionados con la FT han sido usados con mucha frecuencia en diferentes estudios de señales biológicas, no están exentos de múltiples limitaciones.

Las señales biomédicas, en concreto el caso que nos atañe, la señal de HRV, posee una serie de características como la no estacionariedad, linealidad ni gaussianidad. Esto limita la información que se puede extraer de ella mediante métodos espectrales lineales [50].

Es por ello que la aplicación de técnicas de análisis no lineal es coherente. Estas técnicas están relacionadas con sistemas determinísticos cuya evolución temporal se encuentra muy ligada a sus condiciones iniciales. La ausencia de periodicidad o su aparente mayor grado de indeterminación a medida que la línea temporal avanza son algunas de las características de los sistemas caóticos [51].

Estas particularidades las comparten multitud de registros biológicos. Es por ello que resulta de especial utilidad la aplicación de estas técnicas allí donde las técnicas tradicionales fallan.

En el estudio realizado se han extraído tres parámetros no lineales: la medida de la tendencia central (*Central Tendency Measure, CTM*), la complejidad de Lempel–Ziv (*Lempel Ziv Complexity, LZC*) y la entropía muestral (*Sample Entropy, SampEn*). A continuación se pasa a explicar cada una de ellos.

Parámetros no lineales

En primer lugar se debe recordar que la obtención de estos parámetros se realizó a partir de la HRV limpia de artefactos y pulsos fisiológicamente imposibles pero sin realizar interpolación alguna.

- **Medida de la tendencia Central.** La *CTM* es un parámetro que mide el grado de regularidad o variabilidad de una serie temporal. Para calcularla se hace uso de diagramas de dispersión de las diferencias de segundo orden. Para entender la construcción de estos diagramas se puede utilizar la ecuación de Poincaré [4]:

$$a_n = A \cdot a_{n-1} \cdot (1 - a_n), \quad (4.9)$$

donde se toman los valores propuestos en [50]: $A = 4$ y $a_0 = 0.5$. De esta manera el diagrama de dispersión resulta de representar $(a_{n+2} - a_{n+1})$ vs. $(a_{n+1} - a_n)$. Dicho diagrama de dispersión se muestra en la Figura 4.4.

Una vez construido el diagrama de dispersión se puede proceder al cálculo de la *CTM*. Para ello se selecciona un radio r y se traza una circunferencia de dicho radio

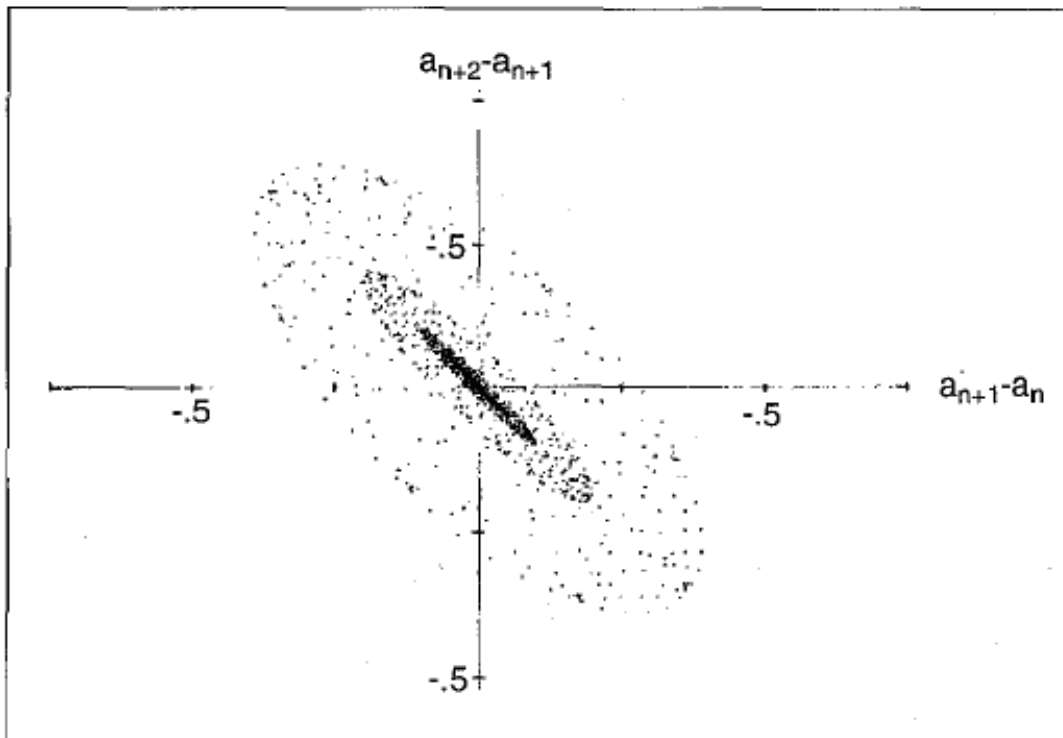


Figura 4.4: Diagrama de dispersión de las diferencias de segundo orden de la ecuación de Poincaré con $A = 4$ y $a_0 = 0.5$ [4].

centrado en el origen. El valor de *CTM* será el número de diferencias de segundo orden contenidas dentro del círculo delimitado por la circunferencia de radio r entre el número total de diferencias de segundo orden. De esta forma, un valor cercano a 1 de *CTM* indicará un grado de variabilidad de la señal temporal bajo.

Dado que la *CTM* puede calcularse para series de cualquier longitud, en este estudio se ha optado por realizarlo de tramos más pequeños y no de la serie temporal al completo. La *CTM* promedio de todos los tramos fue la que se tomó como característica del registro. De esta forma se evita que el valor de *CTM* se vea muy influenciado por valores espurios característicos de las señales biomédicas.

Por tanto, queda tan sólo definir valores de longitud de tramo y de radio óptimos para la diferenciación de los dos grandes conjuntos de SAHS positivos y negativos. Para ello se realizó un *script* que recorriera una gran cantidad de combinaciones de diferentes radios y longitudes. Posteriormente se les calculaba el p -valor para cada una de esas combinaciones. La combinación elegida fue aquella en la que se obtuvo el p -valor más bajo (mayores diferencias significativas) en la población de entrenamiento. Esta metodología fue recurrente para seleccionar cada uno de los parámetros de los que dependen todas las características no lineales.

Matemáticamente la *CTM* se define como:

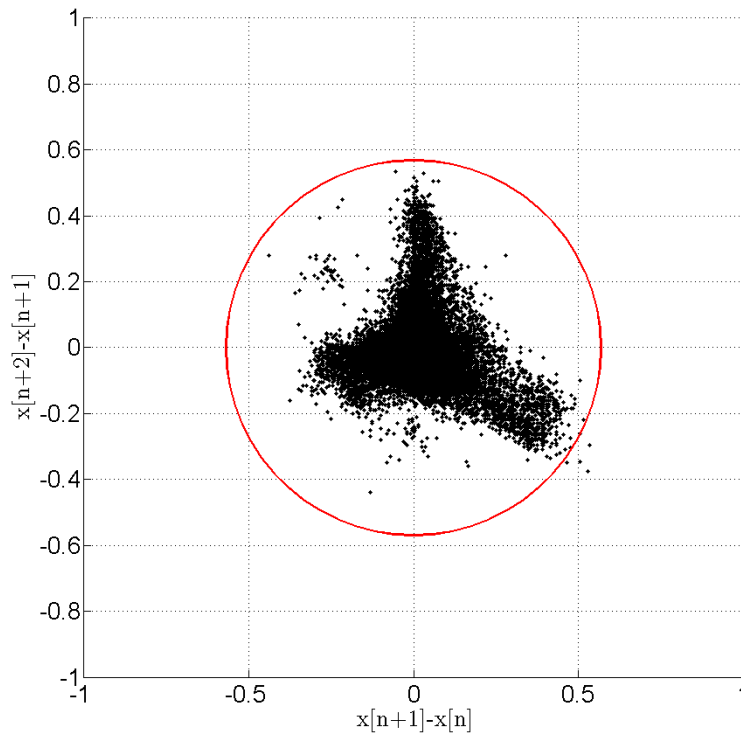


Figura 4.5: Diagrama de dispersión de las diferencias de segundo orden de la secuencia temporal de la HRV del sujeto SAHS positivo A0000004 con $r = 0.57$ y longitud de trama de 1024 muestras.

$$CTM = \frac{\sum_{i=1}^{N-2} \delta(d_i)}{N-2}, \quad (4.10)$$

con

$$\delta(d_i) = \begin{cases} 1 & \text{si } (a_{i+2} - a_{i+1})^2 + (a_{i+1} - a_i)^2 < r^2 \\ 0 & \text{si } (a_{i+2} - a_{i+1})^2 + (a_{i+1} - a_i)^2 \geq r^2 \end{cases} \quad (4.11)$$

En la Figura 4.5 se muestra el diagrama de dispersión de uno de los sujetos bajo estudio con el radio seleccionado para calcular la *CTM*.

- **Complejidad de Lempel–Ziv.** La *LZC* es una medida no paramétrica de la complejidad de una señal unidimensional. Esta medida de la complejidad fue propuesta por Lempel y Ziv en 1976 [52].

Para calcular la *LZC* primero ha de convertirse la serie temporal en una secuencia con un número finito de símbolos. Estudios previos sobre señales de EEG [53] muestran que, pese a que calcular la *LZC* con tres símbolos puede contener más información que realizándolo únicamente con dos, el estudio con dos símbolos es suficiente para evaluar la complejidad de un sistema. Además, supone un método más simple y fácil de implementar y necesita menos tiempo de procesamiento. Es

por ello que se escogieron dos símbolos, con el fin de reducir la complejidad y la carga computacional del algoritmo. Ese fue el motivo por el cual tan solo ha sido necesaria la elección de un único umbral de decisión (consistente en la mediana de la señal) para transformar la señal original en una secuencia binaria.

La formación de la secuencia binaria se realizó siguiendo:

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{si } x(i) < x_m \\ 1 & \text{si } x(i) \geq x_m \end{cases} \quad (4.12)$$

donde $s(i)$ es la secuencia final, $x(i)$ la señal de HRV y x_m la mediana de la secuencia temporal de la HRV.

Una vez hecho esto se procede al cálculo del parámetro $c(n)$, el cual es un contador del número de subsecuencias distintas. El algoritmo de obtención de dicho parámetro se explica a continuación [54]:

1. Sean S y Q dos subsecuencias de P y SQ la concatenación de ambas. Se denota $SQ\pi$ como la misma concatenación a excepción del último símbolo. Por otra parte $v(SQ\pi)$ es el vocabulario de todas las subsecuencias de $SQ\pi$. Como condiciones iniciales se tiene que $c(n) = 1$, $S = s(1)$ y $Q = s(2)$, por lo que $SQ\pi = s(1)$.
2. En general, $S = s(1), s(2), \dots, s(r)$ y $Q = s(r+1)$, por lo tanto, esto implica que $SQ\pi = s(1), s(2), \dots, s(r)$. Si Q pertenece a $v(SQ\pi)$ entonces Q es una subsecuencia de $SQ\pi$, no una nueva, y por tanto no se incrementa $c(n)$.
3. Q pasa a ser $s(r+1), s(r+2)$ y se comprueba de nuevo si pertenece a $v(SQ\pi)$.
4. Se repiten estos tres pasos hasta que Q no pertenezca a $v(SQ\pi)$. Entonces $Q = s(r+1), s(r+2), \dots, s(r+i)$ y no será una subsecuencia de $v(SQ\pi) = s(1), s(2), \dots, s(r+i-l)$, por lo que se incrementa $c(n)$ en una unidad.
5. En ese momento S pasa a ser $S = s(1), s(2), \dots, s(r+i)$ y $Q = s(r+i+l)$.

Después de realizar este procedimiento hasta que Q sea el último carácter, se obtiene el valor final de $c(n)$. Este parámetro indica de forma directa el número de subsecuencias diferentes, o lo que es lo mismo, su grado de complejidad.

Por último, se debe normalizar $c(n)$ para que este no sea dependiente de la longitud de la secuencia inicial. Para ello se ha demostrado que una cota superior de $c(n)$ para secuencias arbitrariamente grandes viene dada por:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} c(n) = \frac{n}{\log_{\alpha} n} = b(n), \quad (4.13)$$

donde α es el número de símbolos diferentes.

Por tanto, para normalizarla basta con dividir entre $b(n)$:

$$C(n) = \frac{c(n)}{b(n)}. \quad (4.14)$$

Es por ello que $C(n)$ representa la frecuencia de nuevos patrones en una secuencia de forma independiente de la longitud de la misma.

Al igual que se hizo con la *CTM* este procedimiento se realizó por tramas, tomando como valor final el valor promediado de todas las tramas. Para la elección de parámetros, como el umbral de decisión y el tamaño de trama, se procedió de forma similar a lo expuesto con la *CTM*. Se calcularon p -valores y se escogieron aquellos en los que dicho p -valor era más bajo con la población de entrenamiento.

- **Entropía muestral.** La *SampEn* es una medida no lineal del grado de irregularidad de una serie temporal. Fue introducida por Richman y Moorgan [55] como una alternativa a la entropía aproximada propuesta por Pincus [56]. La entropía aproximada es también una medida de la irregularidad de la señal. Sin embargo, su algoritmo obliga a comparar la señal consigo misma introduciendo un sesgo que depende de la longitud de la serie temporal [55]. Para solventar este problema se introdujo la *SampEn*. Además, añade algunas ventajas con respecto a la entropía aproximada. La primera es que el algoritmo empleado en su cálculo es más sencillo, lo que reduce el coste computacional. Además, las estimaciones de la *SampEn* cuando el número de muestras es reducido coinciden más con su valor teórico que las estimaciones de la entropía aproximada. Por último, la consistencia de los resultados obtenidos con la *SampEn* es mayor que con la entropía aproximada [48].

Antes de calcular la *SampEn* hay que fijar dos parámetros: la longitud m , que determina el tamaño de los vectores comparados, y una ventana de tolerancia r , que suele normalizarse empleando la SD de la serie original. Por tanto, $SampEn(m, r, N)$ es el negativo del logaritmo neperiano de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos (distancia entre ellas menor que r) sigan siéndolo al incrementar el número de puntos a $m + 1$. Para calcular la $SampEn(m, r, N)$ de una serie con N muestras, $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, hay que seguir el siguiente algoritmo [55]:

1. Se crea un conjunto de vectores $X_m^1, \dots, X_m^{N-m+1}$ definidos como $X_m^i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1})$, $i = 1, \dots, N - m + 1$.
2. Se define la distancia entre X_m^i y X_m^j , $d(X_m^i, X_m^j)$, como el máximo valor absoluto de la diferencia entre las componentes escalares de los vectores:

$$d(X_m^i, X_m^j) = \max_{k=0, \dots, m-1} |x_{i+k} - x_{j+k}| \quad (4.15)$$

3. Para un X_m^i dado, se cuenta el número de j ($1 \leq j \leq N - m, j \neq i$), denotado como B_i , tal que $d(X_m^i, X_m^j) \leq r$. Entonces, para $1 \leq i \leq N - m$,

$$B_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} B_i. \quad (4.16)$$

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

$$B^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} B_i^m(r). \quad (4.17)$$

5. Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se repiten los pasos 1,2 y 3 para determinar $A_i^m(r)$:

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N - m - 1} A_i, \quad (4.18)$$

donde A_i es el número de X_{m+1}^i a una distancia menor que r de X_{m+1}^j , con j comprendido entre 1 y $N - m$ ($j \neq i$).

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

$$A_i^m(r) = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} A_i^m(r). \quad (4.19)$$

$B^m(r)$ es la probabilidad de que dos secuencias coincidan para m puntos, mientras que $A^m(r)$ es la probabilidad de que coincidan para $m - 1$ puntos.

7. La *SampEn* se define como:

$$SampEn(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ -\ln \left(\frac{A^m(r)}{B^m(r)} \right) \right\} \quad (4.20)$$

A pesar de las ventajas de la *SampEn* respecto a la entropía muestral, la primera de ellas ha sido mucho menos utilizada para el análisis de señales biomédicas, seguramente debido a que se trata de una medida más reciente.

El procedimiento seguido para calcular los valores óptimos de m y r fue similar al implementado para el resto de parámetros no lineal. Se procedió a dividir la secuencia temporal en tramas de longitud potencia de 2 y se fueron variando los valores de m y r hasta encontrar aquellos que suponían las mayores diferencias significativas entre grupos SAHS positivo y negativo en la población de entrenamiento.

4.3. Selección de características

Una vez realizada la extracción de características se ha obtenido diferente información de los registros de los pacientes como la *SE*, *PR*, *FM* y *AP* en cuanto a parámetros espectrales, y la *CTM*, *LZC* y *SampEn* como parámetros no lineales.

El siguiente paso consiste en el análisis de estas variables para estudiar si la información que aportan es redundante o complementaria entre sí. Esto se estudió por medio de SLR y de esta manera se seleccionaron aquellas variables que contenían información no redundante y significativa.

Los algoritmos secuenciales de selección hacia delante permiten explorar el espacio original de las p característica en busca de un subconjunto de las mismas, sin necesidad de evaluar las combinaciones posibles.

Para determinar qué características son significativas y deben mantenerse en el modelo, o cuáles proporcionan información redundante y deben ser eliminadas del mismo, se comparan modelos de regresión logística que se diferencian en un grado de libertad. De esta forma, la importancia de una variable se define en términos de p -valor correspondiente a la prueba de la razón de verosimilitud o estadísticos equivalentes. El algoritmo empleado se detalla a continuación [57]:

- Paso 0. Se parte de un modelo de regresión logística que contiene únicamente el término constante. Para ver cual de las n variables originales es más significativa, se ajustan n modelos de regresión logística univariantes y se comparan con el modelo del término constante empleando la prueba de la razón de verosimilitud. Para cada variable independiente x_j , se calcula el estadístico y su p -valor. La variable más significativa x_{e_1} será aquella con el menor p -valor:

$$p_{e_1}^{(0)} = \min(p_j^{(0)}). \quad (4.21)$$

La variable x_{e_1} se considerará suficientemente significativa y entrará en el modelo si $p_{e_1}^{(0)} < \alpha_E$. En caso contrario el algoritmo terminará sin haber seleccionado ninguna variable. Este umbral suele estar comprendido entre 0.05 (restrictivo, puede dejar fuera del modelo variables importantes) y 0.25 (permite la entrada de un mayor número de características).

- Paso 1. Se parte de un modelo de regresión logística que contiene el término constante y la variable x_{e_1} . Para ver si alguna de las $n - 1$ variables restantes es significativa, se ajustan $n - 1$ modelos que contengan el término constante, x_{e_1} y x_{e_j} con $j = 1, 2, \dots, n$ y $j \neq e_1$. Estos modelos se comparan con el modelo de partida, calculando los estadísticos de la prueba de la razón de verosimilitud y el p -valor $p_j^{(1)}$ asociado para cada modelo. La variable x_{e_1} más significativa será la que cumpla:

$$p_{e_1}^{(0)} = \min(p_j^{(1)}) \quad (4.22)$$

Esta variable entrará en el modelo si $p_{e_1}^{(1)} < \alpha_E$, haciendo que el algoritmo evolucione al paso siguiente. En caso contrario el algoritmo habrá terminado.

- Paso 2. Se parte de un modelo que contiene el término constante y las variables x_{e_1} y x_{e_2} . En este punto se integra la eliminación de variables hacia atrás, para evaluar si, una vez incluida en el modelo la característica x_{e_2} , la variable x_{e_1} siguen aportando información significativa. Para ello, se ajustan tantos modelos como variables incluidas en los pasos anteriores, dejando fuera en cada uno de ellos sólo a una de estas variables. Cada uno de estos modelos se compara con el modelo de partida y se calcula el p -valor $p_{-e_j}^{(2)}$, $j = 1, 2$. La variable candidata a ser eliminada del modelo será la que cumpla:

$$p_{r_2}^{(2)} = \max(p_{-e_j}^{(2)}), j = 1, 2. \quad (4.23)$$

La característica candidata se eliminará del modelo si se supera un segundo nivel de significación $\alpha_R > \alpha_E$. Este umbral suele estar comprendido entre 0.20 y 0.90. Si $p_{-r_2}^{(2)} > \alpha_R$, entonces se elimina del modelo, mientras que en caso contrario seguirá formando parte de él.

Tras el proceso de eliminación se evalúa la condición de selección de una nueva variable. Para ello, se ajustan $n - 2$ modelos de regresión logística que contengan el término constante, las variables seleccionadas en los pasos anteriores del algoritmo,

x_{e_1} y x_{e_2} , y una nueva variable x_j con $j = 1, 2, \dots, n$ y $j \neq e_1, e_2$. A continuación, cada modelo se comparará con el modelo obtenido tras evaluar la condición de eliminación. La variable candidata x_j del modelo con el menor p -valor asociado se denota por x_{e_3} . Si $p_{e_3}^{(2)} > \alpha_E$, la variable candidata se incluirá finalmente en el modelo y el algoritmo evolucionará al siguiente paso. En caso contrario, el algoritmo finalizará.

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

Para realizar la selección de características paso a paso hacia delante se hizo uso del programa estadístico SPSS-20, el cual automatiza de forma considerable todo el procedimiento.

4.4. Clasificación de características

Una vez extraídas las características, se ha de considerar un problema de clasificación binario [58]. Algunas técnicas de clasificación lineales comúnmente empleadas son la regresión logística (*Logistic Regresión, RL*) o las SVM. Se ha optado por utilizar SVM como método de clasificación de características ya que estudio como el de Gómez-Pilar et al. [45] sugieren que los resultados de precisión finales suelen ser mejores aplicando dicho método. Además, gracias a las SVM se consigue que los parámetros configurados en la etapa de entrenamiento sean muy robustos y por tanto generalizables a la población de test o a una nueva población diferente.

4.4.1. Máquinas de soporte vectorial

Las máquinas de vector soporte se suelen emplear tanto para clasificación como para regresión no lineal. La idea principal es construir un hiperplano de separación de tal manera que el margen de separación entre clases sea máximo. A este hiperplano se le denomina hiperplano óptimo [59].

Para la construcción del hiperplano se supone un conjunto de entrenamiento dado por $\{x_i, d_i\}_{i=1}^N$ donde x_i representa el valor de entrada y d_i el correspondientes valor objetivo.

La distancia entre un hiperplano y el punto de los datos mas cercano a éste se denomina margen de separación y se denota por ρ La frontera de decisión viene especificada por la ecuación general:

$$w^T \cdot x - b = 0, \quad (4.24)$$

donde x es el vector de entrada, w es el vector de pesos ajustable y b el sesgo. Si de lo que se trata es de conseguir es el hiperplano óptimo, la función discriminante viene dada por:

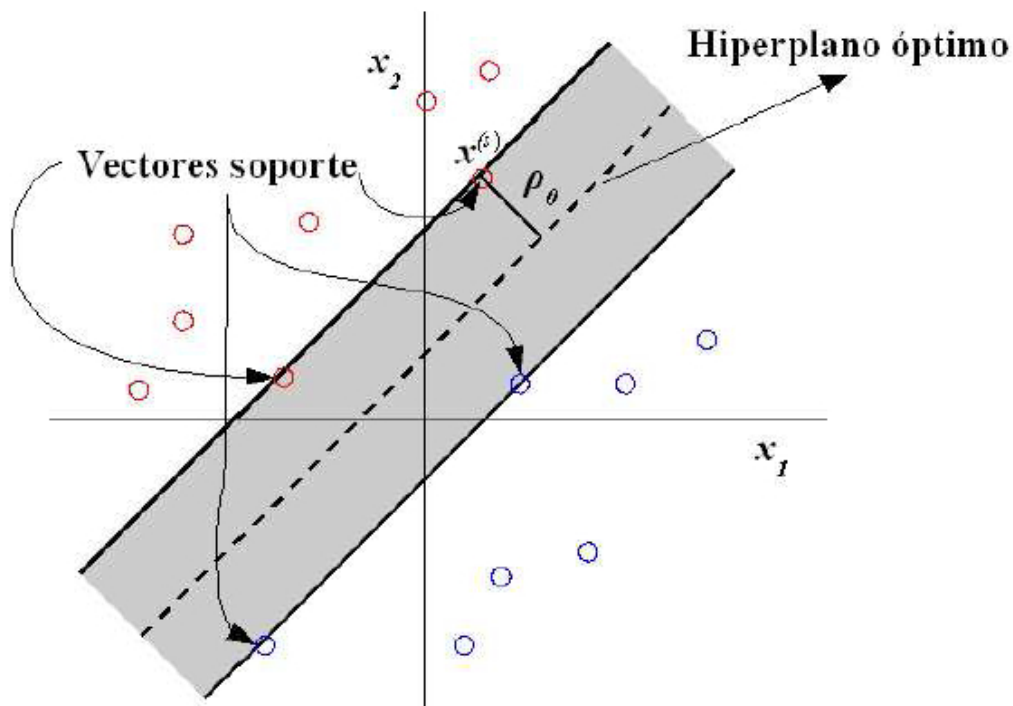


Figura 4.6: Hiperplano óptimo de separación de dos clases linealmente separables. Los círculos rojos y azules representan los patrones de ambas clases [5].

$$g(x) = w_0^T \cdot x - b_0. \quad (4.25)$$

Aquellos puntos $\{x_i, d_i\}$ que se encuentran más cercanos al hiperplano óptimo y cuyo margen de separación ρ_0 es máximo, se les denomina vectores soporte. Tales puntos serán complicados de clasificar debido a que se encuentran cerca del límite de separación entre grupos.

La Figura 4.6 muestra el hiperplano de separación entre grupos y los vectores soporte que se encuentran en el límite de la frontera de separación.

Para la construcción del hiperplano óptimo se suele emplear los multiplicadores de Lagrange. El problema de optimización puede ser planteado de la siguiente forma [59].

Dados los datos de entrenamiento $\{x, d_i\}_{i=1}^N$, encontrar los valores óptimos del vector de pesos w y del sesgo b para que satisfaga el criterio:

$$d_i(w^T \cdot x_i + b) \geq 1 \quad \text{para } i = 1, 2, 3, \dots, N, \quad (4.26)$$

y el vector de pesos w que minimice la función de coste:

$$\Phi(w) = \frac{1}{2} w^T w. \quad (4.27)$$

La forma de resolver este problema de optimización es empleando multiplicadores de Lagrange. Por tanto se debe encontrar el multiplicador de Lagrange que maximice la función objetivo:

$$Q(\alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j d_i d_j x_i^T x_j, \quad (4.28)$$

sujeto a las restricciones:

$$\sum_{i=1}^N \alpha_i d_i \quad (4.29)$$

$$\alpha_i \geq \alpha_j \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, N. \quad (4.30)$$

Una vez calculados los multiplicadores de Lagrange óptimos pueden ser calculados los parámetros del hiperplano óptimo. Sin embargo, es posible que las clases no se pueden separar linealmente mediante la construcción de un hiperplano sin producirse errores de clasificación. En dicho caso, el hiperplano escogido será aquel que minimice la probabilidad de error en la clasificación. Este hiperplano vendrá dado por:

$$\Phi(w, \xi) = \frac{1}{2} w^T w + C \sum_{i=1}^N \xi_i, \quad (4.31)$$

donde ξ representa el error cometido con el hiperplano óptimo que será mayor que 1 cuando un punto caiga fuera de la frontera de decisión y un valor entre 0 y 1 cuando esté dentro. Este valor será más cercano a cero cuanto más fácil sea diferenciar el patrón, es decir, cuanto más lejos se encuentre de la frontera. Por otro lado, C es un parámetro escalar positivo determinado de forma experimental que controla la complejidad de la máquina de vector soporte y el número de patrones que se han clasificado incorrectamente. En este estudio el valor del parámetro C se ha calculado mediante validación cruzada dejando uno fuera [45].

Cuando se emplea SVM para reconocimiento de patrones el problema varía ligeramente. En este caso hiperplano será una combinación lineal de los vectores del espacio de dimensión mayor no de los del espacio original [59]. Por tanto el problema de optimización será el siguiente:

$$Q(\alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j d_i d_j K(x_i^T x_j). \quad (4.32)$$

Por tanto, K es la principal diferencia con el problema planteado anteriormente y se conoce como kernel de producto interno. Existen diferentes tipos de kernel: polinómicos, gaussianos, exponenciales, lineales, etc. La utilización de un kernel concreto viene dado por la problemática del estudio en cuestión. Muchas veces es complicado determinar a priori qué kernel es más adecuado. En esos casos se recurre a elegirlo de forma experimental al igual que el parámetro C . Este ha sido es caso de este estudio, en el cual se aprovecho el *script* que implementaba el algoritmo de validación cruzada para el cálculo de C para incluir de forma simultánea la experimentación con distintos tipos de kernel. Finalmente, se llegó a la conclusión que ningún kernel aportaba mejora alguna al kernel lineal, por lo que se procedió a usarlo para la clasificación de características.

4.5. Parámetros clásicos de la HRV

De forma clásica han sido utilizados diversos parámetros extraídos de la señal de HRV que difieren de los anteriormente expuestos [60]. Estos parámetros habitualmente se pueden dividir en parámetros espectrales y parámetros temporales. El uso de parámetros no lineales obtenidos a partir de la HRV para la ayuda al diagnóstico del SAHS no se encuentra muy extendido. Además, los estudios suelen centrarse en comprobar el rendimiento diagnóstico de cada característica por separado, sin la necesidad por tanto de construir un modelo que sea combinación de las características extraídas.

Es este TFM se ha optado por extraer algunas de estas características clásicas y se las ha sometido al mismo proceso de selección de características mediante SLR y su posterior clasificación vía SMV. De esta forma es posible comparar si las características propuestas (*SE*, *PR*, *FM*, *AP*, *CTM*, *LZC* y *SampEn*) contienen mayor información útil para el diagnóstico del SAHS que las características clásicas.

A continuación se exponen las características clásicas seleccionadas, las cuales se encuentran divididas en características espectrales y características temporales.

4.5.1. Características espectrales

Lo primero a tener en cuenta es que dichas características no se aplican sobre una banda de frecuencias que se haya comprobado que posee diferencias significativas, sino que se aplica sobre bandas espectrales clásicas divididas de la siguiente manera [60]:

- Banda de muy bajas frecuencias (*Very Low Frequency, VLF*): comprendida habitualmente entre 0 y 0.04 Hz. Algunos estudios sitúan el límite inferior en 0.0033 Hz, sin embargo, este hecho apenas influye en los valores finales de las características. La interpretación fisiológica de esta región de frecuencias es aún tema de debate.
- Banda de bajas frecuencias (*Low Frequency, LF*): comprendida entre 0.04 y 0.15 Hz. Esta región de frecuencias guarda relación con el control simpático de la presión arterial.
- Banda de altas frecuencias (*High Frequency, HF*): comprendida entre 0.15 y 0.4 Hz. Estas frecuencias reflejan el el ritmo respiratorio que, en reposo, oscila entre una respiración cada 3 ó 5 segundos, es decir, 0.2 y 0.33 Hz. Además, se cree que está relacionado con el control parasimpático de la frecuencia cardiaca.

La característica que se extrae sobre estas bandas espectrales es la potencia calculada como el área bajo la PSD sin normalizar. De esta manera se han calculado 8 características que se describen a continuación [60]:

- P_{VLF} . Potencia absoluta en la banda de VLF.
- P_{LF} . Potencia absoluta en la banda de LF.
- P_{HVF} . Potencia absoluta en la banda de HF.
- $P_T = P_{VLF} + P_{LF} + P_{HF}$. Potencia absoluta entre 0 y 0.4 Hz.

- $P_{VLF_n} = \frac{P_{VLF}}{P_T}$. Potencia en la región de VLF normalizada dividiéndola entre P_T .
- $P_{LF_n} = \frac{P_{LF}}{P_T}$. Potencia en la región de LF normalizada dividiéndola entre P_T .
- $P_{HF_n} = \frac{P_{HF}}{P_T}$. Potencia en la región de HF normalizada dividiéndola entre P_T .
- $P_S = \frac{P_{LF}}{P_{HF}}$. También conocido como balance simpatovagal, es la relación entre la potencia representativa del control simpático y el parasimpático.

Se desea remarcar que estos parámetros se extrajeron sobre una estimación de la PSD mediante el método de Welch con un solapamiento al 50 %, un número de muestras de la DFT de 2^{12} ($2^{11} + 1$ si sólo se tiene en cuenta la región de frecuencias positivas y la frecuencia 0) y una longitud de trama de 1024 muestras, lo cual corresponde aproximadamente a 5 minutos de la señal de HRV [60]. Además, la HRV se encontraba libre de artefactos y pulsos fisiológicamente imposibles e interpolada a 3.41 Hz.

4.5.2. Características temporales

Para estudiar la secuencia de la HRV en el dominio del tiempo se hace uso de diferentes herramientas estadísticas simples como la media o la desviación típica (*Standard Deviation, SD*). Estos parámetros, al igual que se hizo con las características no lineales, se aplican sobre la HRV limpia pero sin interpolar. En total fueron extraídos 6 parámetros temporales, lo cuales se exponen a continuación [60]:

- *avRR*: media de la señal de HRV en todo el registro.
- *SDNN*: desviación típica de la señal de HRV en todo el registro.
- *SDavNN*: desviación típica de la media de la señal de HRV computada en segmentos de 5 minutos.
- *avSDNN*: media de la desviación típica de la señal de HRV computada en segmentos de 5 minutos.
- *SDSD*: desviación típica de las diferencias entre valores adyacentes de la HRV computados en todo el registro.
- *RMSSD*: media cuadrática (*Root Mean Square, RMS*) de las diferencias entre valores adyacentes de la HRV computados en todo el registro.

4.6. Análisis estadístico

Una vez extraídas, seleccionadas de forma automática y clasificadas mediante SVM las características procedentes de la señal de HRV es necesario realizar un análisis estadístico para establecer cómo de adecuados fueron los procedimientos y algoritmos realizados para el diagnóstico del SAHS. Para ello es necesario establecer un conjunto de parámetros de evaluación.

Los parámetros más extendidos para realizar dicha evaluación son [61, 62]: p -valor, sensibilidad (S), especificidad E , precisión P y curvas ROC. Cada uno de ellos por separado no establece la adecuación de los métodos llevados a cabo, si no que son todos en su conjunto los que establecen la conveniencia de la utilización de tales métodos.

4.6.1. Test U de Mann–Whitney

El p -valor es una estadística extraída generalmente de una colección de modelos estadísticos y procedimientos asociados. El método de cálculo del p -valor más extendido es sin duda el test de Student. Sin embargo, cuando el análisis de la varianza no es aplicable debido a incumplimientos de las suposiciones del modelo es necesario aplicar test no paramétricos. Estas suposiciones del modelo que hacen que sea necesario el uso de test no paramétricos son: la homocedasticidad y la normalidad. Dado que se comprobó que en prácticamente ningún caso se cumplía la condición de normalidad para los datos tratados y en ninguno se cumplía la homocedasticidad, se optó por el uso del Test U de Mann–Whitney.

El Test U de Mann–Whitney es el método más adecuado para comparar poblaciones cuyas distribuciones no son normales. Incluso cuando las poblaciones son normales, este contraste funciona muy bien [63]. La prueba también tiene un buen comportamiento en los casos en que las desviaciones típicas de los diferentes grupos de poblaciones son diferentes entre si.

El Test U de Mann–Whitney, así como todos los test de análisis del p -valor, se basa en la definición de dos hipótesis:

- H_0 , o hipótesis nula. Las medianas de los dos grupos son todas iguales.
- H_1 , o hipótesis de contraste. Las medianas de ambos grupos son distintas y por tanto los grupos son distinguibles.

La principal diferencia de los test paramétricos con respecto a los no paramétricos es que las comparaciones se utilizan mediante el cálculo de la media y no de la mediana.

De esta forma, si el p -valor está por encima de cierto umbral, se considera que ambas poblaciones son muy similares por lo que se acepta la hipótesis nula, H_0 . De no rebasar dicho umbral se considera que los grupos en estudio poseen medianas distintas y por tanto son grupos con diferencias significativas.

Como ya se explicó con anterioridad, el umbral escogido a lo largo de este proyecto para la determinación de la hipótesis nula fue de 0.01, o dicho de otra forma, del 1 %.

Como es lógico, lo deseable a lo largo del estudio es que no se confirme la hipótesis nula. De ser así, en las características estudiadas veríamos que sus medianas en los grupos SAHS positivos y SAHS negativos son muy diferentes. De esta forma, la probabilidad de determinar si un sujeto pertenece a uno u otro grupo sería mayor.

Planteamiento de la prueba

El planteamiento de partida para el test U de Mann–Whitney es el siguiente:

1. Las observaciones de ambos grupos son independientes.

2. Las observaciones son variables ordinales o continuas.
3. Bajo la hipótesis H_0 , las distribuciones de partida de ambas distribuciones es la misma.
4. Bajo la hipótesis H_1 , los valores de una de las muestras tienden a exceder a los de la otra: $P(X > Y) + 0.01P(X = Y) > 0.01$.

Cálculo estadístico

Para calcular el estadístico U se asigna a cada uno de los valores de las dos muestras su rango para así construir U_1 y U_2 :

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1 \quad (4.33)$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2 \quad (4.34)$$

donde n_1 y n_2 son los tamaños respectivos de cada muestra y R_1 y R_2 es la suma de los rangos de las observaciones de las muestras 1 y 2 respectivamente. El estadístico U se define como el mínimo de U_1 y U_2 .

La prueba calcula el llamado estadístico U , cuya distribución para muestras con más de 20 observaciones se aproxima bastante bien a la distribución normal. La aproximación de U a la normal, z , cuando tenemos muestras lo suficientemente grandes viene dada por la expresión:

$$z = (U - m_U) / \sigma_U \quad (4.35)$$

donde m_U y σ_U son la media y la desviación estándar de U si la H_0 es cierta, y vienen dadas por las siguientes fórmulas:

$$m_U = n_1 n_2 / 2. \quad (4.36)$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}. \quad (4.37)$$

4.6.2. Sensibilidad, especificidad y precisión

Para el caso que nos atañe, la sensibilidad es la probabilidad de que un individuo que padece SAHS sea positivamente diagnosticado de él mediante la técnica o método bajo estudio [62]. Expresado de forma matemática:

$$S = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (4.38)$$

donde:

- TP : *True Positives* o verdaderos positivos. Individuos que padecen la enfermedad y que son diagnosticados de manera positiva y por tanto correcta.

- *FN: False Negatives* o falsos negativos. Individuos que poseen la afección pero son diagnosticados de forma incorrecta.

Por otro lado, la especificidad se define como la probabilidad que tiene un individuo, el cual no padece SAHS, de ser negativamente diagnosticado mediante la técnica o método bajo estudio [62]. Expresado de forma matemática:

$$E = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (4.39)$$

donde:

- *TN: True Negatives* o verdaderos negativos. Individuos que no padecen SAHS y que son diagnosticados correctamente de manera negativa.
- *FP: False Positives* o falsos positivos. Individuos que no padecen de la enfermedad y que son diagnosticados incorrectamente como positivos.

Por último, la precisión diagnóstica se define como la probabilidad de que un sujeto esté clasificado de forma correcta en el subgrupo de pacientes con SAHS o sin SAHS (dependiendo del sujeto). Expresado matemáticamente:

$$P = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}. \quad (4.40)$$

4.6.3. Curvas ROC

Al evaluar un test diagnóstico no se obtiene únicamente un valor de S y otro de E , si no que se obtienen tantos pares de valores como umbrales se establezcan para evaluar el método. Esto es así porque los valores de S y E dependen del umbral elegido. Es por ello que proporcionar tan sólo un par de valores de S y E se podría considerar como una simplificación de la realidad, lo que suele ser erróneo.

Por este motivo se acude a las curvas ROC. En dicho gráfico se muestran todos los pares de valores obtenidos para cada uno de los umbrales en un determinado procedimiento.

En el eje de ordenadas se representan todos los valores de sensibilidad, mientras que en el eje de abscisas se representa $1 - E$. De esta forma, el punto de la gráfica más cercano al punto con coordenadas $(0, 1)$ será el que se encuentre más cerca de la situación ideal (S y E igual a 1). Esto es muy difícil de alcanzar dado que implicaría que, para un determinado umbral, se ha conseguido separar totalmente los sujetos SAHS positivos y SAHS negativos.

Por el contrario, en algunas ocasiones, el hecho de que un determinado punto se encuentre cerca del punto $(0, 1)$ no indica necesariamente la robustez del procedimiento bajo estudio. Esto es así cuando el resto de puntos se encuentran cerca de la recta $y = x$ o incluso por debajo de ella. Dicha recta marca el caso en el cual el método no es mejor que diagnosticar al azar. Para que un método se considere eficaz se suele usar por tanto un parámetro adicional como es el área bajo la curva ROC (*AROC*).

El *AROC* ha de estar comprendida entre 0.5 y 1. De no ser así (en caso de ser inferior a 0.5) implicaría que el criterio de positividad de la prueba se ha establecido de forma errónea, por lo que se debería cambiar quedando de esta forma el área superior a 0.5.

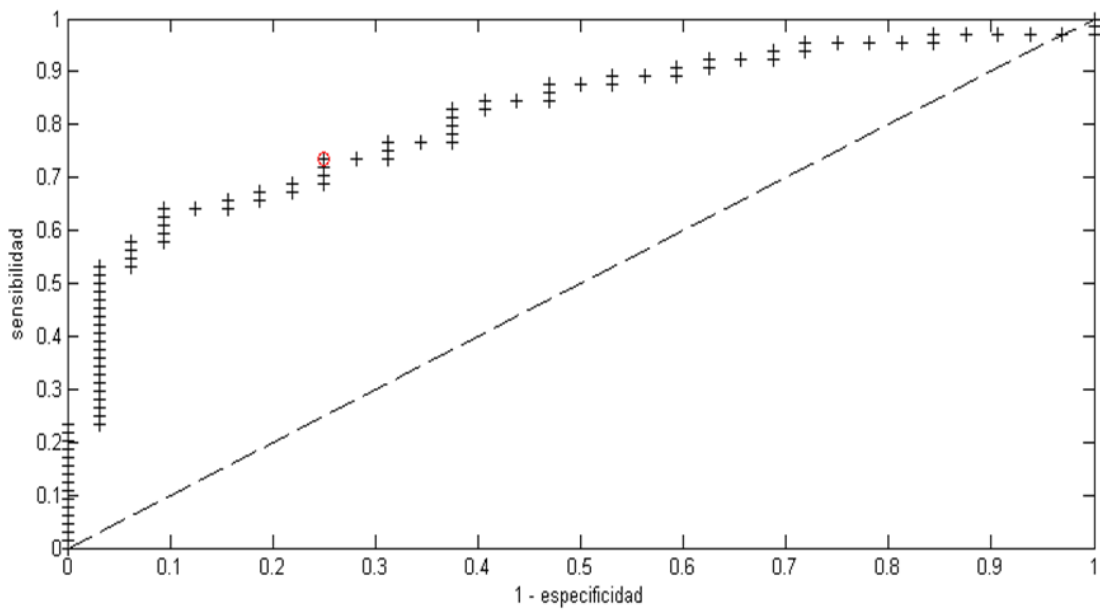


Figura 4.7: Ejemplo de una curva ROC. En rojo se encuentra marcado el punto más cercano al caso ideal.

En la Figura 4.7 podemos ver un ejemplo de curva ROC resultado de la evaluación de uno de los métodos de este estudio.

Cuanto mayor sea el *AROC* el método evaluado es más robusto. Por regla general se suele considerar que un área de 0.9 o superior implica una precisión diagnóstica excelente, aunque con áreas superiores a 0.7 puede ser en ocasiones suficiente para un correcto diagnóstico de una forma aceptablemente robusta. Cuanto mayor sea el *AROC* con mayor seguridad se podrán extrapolar los resultados obtenidos a otras poblaciones diferentes con una menos posibilidad de error.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción

Una vez estudiados los métodos a utilizar a lo largo del estudio se procedió a su implementación mediante *scripts* de Matlab© además de el uso del programa de análisis estadístico SPSS. Los resultados de aplicar los anteriores algoritmos y técnicas sobre los registros de ECG se recogen en este capítulo.

Debido a que la metodología se ha basado en la división de los registros en un grupo de entrenamiento y otro grupo de test, se ha procedido a estructurar este capítulo de la misma forma para exponer de forma coherente los resultados. De este modo, se muestran los resultados presentando en primer lugar los resultados de entrenamiento, utilizados para obtener umbrales y parámetros de configuración, y posteriormente los de test, con los que se obtienen los valores de bondad o rendimiento diagnóstico.

Por tanto, este capítulo se estructura de la siguiente manera. Después del apartado introductorio se pasa a exponer los resultados obtenidos durante la extracción de características de cada uno de los parámetros por separado, mostrando en primer lugar los resultados de entrenamiento y posteriormente lo de test. A continuación, se expondrán los resultados alcanzados durante el proceso de selección y clasificación por medio de SLR y SVM, respectivamente. De la misma forma se mostrarán primero los resultados de entrenamiento y finalmente los de test. Por último, se realizará el mismo proceso con los parámetros clásicos. Se mostrarán los resultados de extracción, clasificación y selección de características para el grupo de entrenamiento y finalmente los resultados del grupo de test.

5.2. Extracción de características

En esta sección se mostrarán los resultados de entrenamiento y test de cada una de las características por separado. Para ello conviene recordar la Tabla 3.1, donde se mostraba la división de sujetos en los dos grupos pareados en sus características más relevantes. Además, esta división tiene validez para todos los resultados, incluidos los que no pertenecen a este apartado como es el correspondiente a parámetros clásicos.

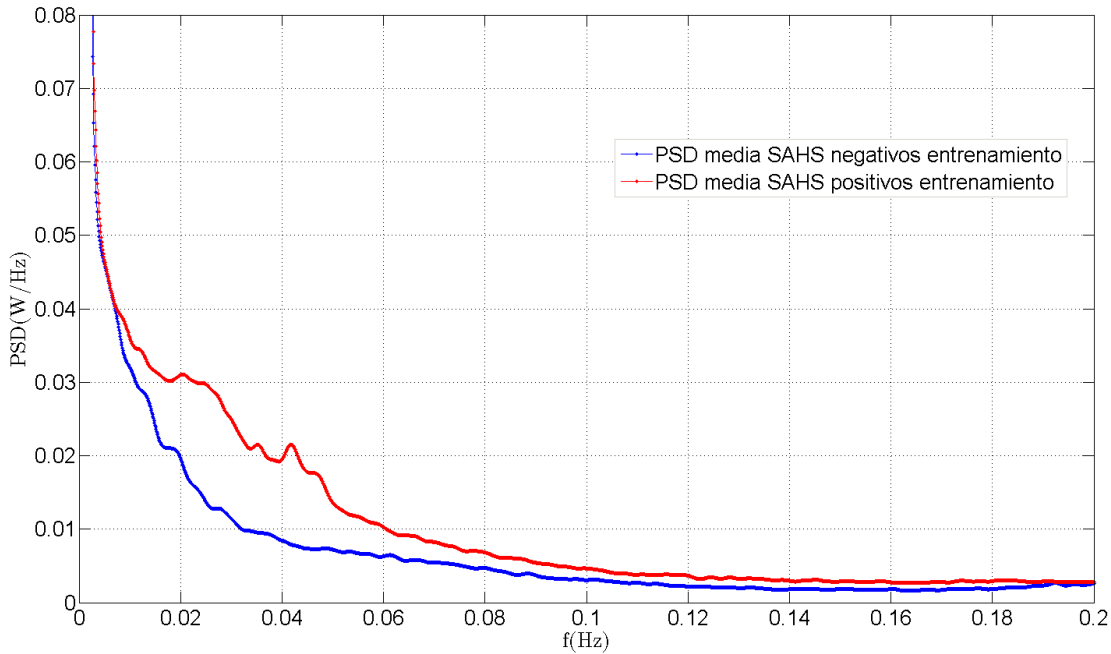


Figura 5.1: PSD media de los grupos SAHS negativo y positivo de los sujetos de entrenamiento. Se aprecian diferencias de amplitud en la media de ambos grupos.

5.2.1. Fase de entrenamiento

En objetivo fundamental de esta fase es la configuración de umbrales de decisión diagnóstica y parámetros óptimos (en el sentido de que aportan mayores diferencias significativas) para cada una de las características bajo estudio. Además del estudio de la significación estadística, también se tendrá en cuenta el *AROC* como valor determinante en la evaluación de la robustez del método.

Antes de exponer los valores de las características extraídas es importante mencionar algunos de los resultados previos que han llevado a la obtención de los mismos. Ya se mencionó en el capítulo dedicado a la metodología que para los parámetros espectrales se estimó la PSD mediante el método de Welch. A continuación, se realizó un estudio frecuencia a frecuencia del p -valor obteniendo que, para el grupo de entrenamiento, se encontraban dos bandas espectrales con valores de p significativos (inferiores a 0.01). Estas bandas de frecuencia son:

- $B_1 \in (0.0242, 0.0274)\text{Hz}$.
- $B_2 \in (0.0309, 0.0341)\text{Hz}$.

Ambas bandas espectrales se encuentran en la región de VLF. La Figura 4.3 muestra los valores de significación en la zona de bajas frecuencias. Esto se corresponde con lo que se aprecia en la Figura 5.1, donde vemos de forma visual que las mayores diferencias en la amplitud de la PSD en el grupo de entrenamiento se localizan en la región de VLF.

Por otra parte se explicó que para la determinación de la configuración óptima de las características no lineales se implementaron *scripts* que recorrían distintas configuracio-

Características	SAHS negativo	SAHS positivo	<i>p</i> -value
RP_{B_1}	0.0128 ± 0.0045	0.0205 ± 0.0158	< 0.01
PA_{B_1}	0.0153 ± 0.0100	0.0340 ± 0.0454	< 0.01
SE_{B_1}	0.0104 ± 0.0033	0.0153 ± 0.0097	< 0.01
MF_{B_1}	0.0257 ± 0.0001	0.0258 ± 0.0001	> 0.01
RP_{B_2}	0.0103 ± 0.0041	0.0161 ± 0.0117	< 0.01
PA_{B_2}	0.0113 ± 0.0065	0.0255 ± 0.0286	< 0.01
SE_{B_2}	0.0086 ± 0.0031	0.0125 ± 0.0076	< 0.01
MF_{B_2}	0.0325 ± 0.0001	0.0325 ± 0.0001	> 0.01
<i>CTM</i>	0.6613 ± 0.2117	0.6923 ± 0.1746	> 0.01
<i>LZC</i>	0.3727 ± 0.0625	0.3546 ± 0.0684	> 0.01
<i>SampEn</i>	0.4121 ± 0.0867	0.4053 ± 0.1034	> 0.01

Tabla 5.1: Resumen de características de la población bajo estudio del grupo de entrenamiento. Media y SD de cada característica por separado.

nes razonables hasta encontrar la configuración que obtenía el menor *p*-valor. Los valores de configuración obtenidos se muestran a continuación:

- *CTM*: $r = 0.54$ y longitud de trama = 1024 muestras.
- *LZC*: umbralización mediante la mediana, longitud de trama = 1024 muestras y $\alpha = 2$.
- *SampEn*: $r = 0.25$ de la SD de la señal temporal, $m = 3$ y longitud de trama = 1024 muestras.

Debido al elevado número de sujetos se mostrarán los resultados alcanzados de cada característica resumidos mediante su media y su desviación típica. Los resultados deberían mostrar un comportamiento diferente en el caso de encontrarnos ante sujetos del grupos SAHS negativo y del grupo SAHS positivo. La Tabla 5.1 muestra dicho comportamiento para las 7 características espectrales y no lineales extraídas.

Lo primero que se observa es que los parámetros espectrales, a excepción de la *FM*, poseen *p*-valores significativos. No ocurre igual con las características no lineales, donde ninguna de ellas es significativa. Sin embargo, es posible que la información obtenida de las características espectrales sea redundante y no ocurra así con las no lineales, es por ello que la etapa de selección de características cobre gran importancia.

Por otro lado, se observa como los valores medios de la *AP*, la *PR* y la *SE* son superiores en media en los SAHS positivos. La explicación se pone de manifiesto sin más que observar de nuevo la Figura 5.1. Es ella observamos cómo la potencia (área de la curva bajo la PSD) de los SAHS positivos es mayor en las bajas frecuencias, concretamente las comprendidas en la región de VLF. Además, el espectro de potencia está ligeramente más concentrado en determinadas frecuencias para las bandas de interés estudiadas, lo cual explica el mayor valor de la *SE*.

Las medidas de los valores de variabilidad, complejidad e irregularidad son coherentes y se muestran superiores en los sujetos SAHS negativo.

Características	SAHS negativo	SAHS positivo	<i>p</i> -value
RP_{B_1}	0.0107 ± 0.0042	0.0178 ± 0.0043	< 0.01
PA_{B_1}	0.0140 ± 0.0870	0.0222 ± 0.0234	< 0.01
SE_{B_1}	0.0088 ± 0.0030	0.0136 ± 0.0021	< 0.01
MF_{B_1}	0.0258 ± 0.0001	0.0258 ± 0.0001	> 0.01
RP_{B_2}	0.0087 ± 0.0032	0.0142 ± 0.0111	< 0.01
PA_{B_2}	0.0112 ± 0.0095	0.0255 ± 0.0172	< 0.01
SE_{B_2}	0.0074 ± 0.0030	0.0112 ± 0.0072	< 0.01
MF_{B_2}	0.0326 ± 0.0001	0.0326 ± 0.0001	> 0.01
<i>CTM</i>	0.6652 ± 0.2001	0.7013 ± 0.1921	> 0.01
<i>LZC</i>	0.3550 ± 0.0642	0.3202 ± 0.0642	> 0.01
<i>SampEn</i>	0.4384 ± 0.0769	0.3522 ± 0.1106	> 0.01

Tabla 5.2: Resumen de características de la población bajo estudio del grupo de test. Media y SD de cada característica por separado.

5.2.2. Fase de test

Una vez realizado en entrenamiento mediante 80 sujetos se procedió a la fase de test con los 160 sujetos restantes. En este caso se mostrarán tanto un resumen de las características extraídas para estos sujetos como los valores de rendimiento diagnóstico alcanzados mediante los umbrales establecidos en la fase de entrenamiento. Estos resultados se describen en la Tabla 5.2 y en la Tabla 5.3, respectivamente.

Vemos que los valores medios de las características extraídas conservan la misma tendencia que en el grupo de entrenamiento. Esto indica que la división realizada al separar ambos grupos se encontraba bien pareada. También se observa como la mayor precisión diagnóstica se alcanzó con la PR_{B_1} seguida por la PR_{B_2} . Esto de nuevo es coherente ya que eran las características que alcanzaban menor *p*-valor en el grupo de entrenamiento.

5.3. Selección de características

La selección de características se automatizó significativamente mediante el uso del programa estadístico SPSS. Se aplicó SLR sobre las 7 características de entrenamiento extraídas en la anterior etapa consiguiendo el modelo óptimo de acuerdo con las funciones de verosimilitud de los *p*-valores de cada característica. Finalmente, se seleccionaron 3 variables que fueron: AP_{B_2} , *LZC* y *CTM*.

Como ya se explicó en el capítulo de metodología, SLR es un método de selección automática por pasos. Por tanto existe un orden en la entrada de variables en el modelo que se encuentra íntimamente relacionado con los valores de *p* del análisis de significación. En primer lugar se seleccionó la AP_{B_2} , a continuación la *CTM* y por último la *LZC*. En ningún momento se eliminaron variables del modelo al no superarse el umbral de significación $\alpha_R = 0.1$. El algoritmo se detuvo al comprobar además que no se conseguía un valor de *p* inferior a $\alpha_E = 0.2$ con ninguna de las variables que aún permanecían fuera del modelo.

Características	Umbral óptimo	S (%)	E (%)	P (%)
RP_{B_1}	0.0156	59.1	56.2	58.4
PA_{B_1}	0.0210	61.2	58.4	62.5
SE_{B_1}	0.0127	61.7	58.4	63.9
MF_{B_1}	0.0258	54.2	50.0	53.6
RP_{B_2}	0.0111	57.9	53.7	56.8
PA_{B_2}	0.0187	63.3	60.1	62.5
SE_{B_2}	0.0101	61.9	56.8	60.1
MF_{B_2}	0.0325	52.5	52.5	52.5
CTM	0.6817	63.2	58.4	62.5
LZC	0.3620	64.3	58.4	63.9
$SampEn$	0.4090	59.8	59.8	59.8

Tabla 5.3: Rendimiento diagnóstico de cada característica por separado.

5.4. Clasificación de características

La clasificación de características se realizó mediante SVM. Aunque en un primer momento se clasificó mediante LR se estudió que el comportamiento de este clasificador obtenía un rendimiento inferior que mediante SVM para este caso concreto [45].

5.4.1. Fase de entrenamiento

Durante la fase de entrenamiento se estableció en valor del parámetro de regularización C mediante validación cruzada dejando uno fuera. El criterio considerado para establecer qué valor de C era más apropiado fue de nuevo el del p -valor. De esta forma, se recorrieron una franja amplia de valores de C en pasos de potencias de 10 aplicando así SVM sobre los sujetos de entrenamiento mediante validación cruzada. Además se estableció el tipo de kernel a usar.

De esta forma fue seleccionado un kernel lineal ya que no aportaba mejor rendimiento que otros kernels y su carga computacional es menor. Asimismo, se obtuvo un valor de C óptimo de 10^{-8} .

5.4.2. Fase de test

Una vez configurados el valor del parámetro de regularización C y el tipo de kernel a usar por la SVM se procedió a aplicar el algoritmo sobre las variables seleccionadas. Además, se consideró oportuno aplicar el algoritmo sobre todas las características, como si no se hubiera realizado la etapa de selección automática. De esta manera sería fácil comprobar si la selección de características resulta de utilidad o si, por el contrario, debería no hacerse.

Los resultados mostrados con los criterios de bondad de S , E , P , valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se muestran en la Tabla 5.4. Se aprecia que

Modelo	S (%)	E (%)	P (%)
SVM (PA_{B_2} , LZC, CTM)	70.8	79.2	73.6
SVM (todas las características)	51.6	71.9	58.3

Tabla 5.4: Rendimiento diagnóstico después de aplicar el clasificador.

el valor de P , es decir, el porcentaje de sujetos totales diagnosticados correctamente es en torno a un 15 % superior cuando se aplica la etapa de selección de características mediante SLR. Por tanto, el rendimiento diagnóstico máximo medido mediante la P utilizando esta metodología y esta base de datos de sujetos de SAHS fue del 73.6 %.

5.5. Parámetros clásicos de la HRV

Cuando se realiza un estudio y se implementa un nuevo método una de las partes más importantes es la comparativa con los métodos anteriores establecidos. En el caso del diagnóstico del SAHS este hecho posee una especial dificultad debido a que la mayor parte de los investigadores utiliza una base de datos de registros propia [21, 64, 65]. Es por ello que se ha optado por calcular variables clásicas extraídas del HRV y se le ha sometido al mismo proceso de selección y clasificación que el método propuesto en este estudio. De esta manera es posible comparar los resultados ya que son aplicados sobre la misma base de datos y se comprueba qué características poseen más información significativa.

5.5.1. Extracción de características

Fueron extraídas 8 características espectrales y 6 características temporales de los grupos de entrenamiento y test. Siguiendo la misma estructura que en la segunda sección de este mismo capítulo se exponen los resultados de dichas características en las Tablas 5.5 y 5.6. En dichas tablas se muestran los resultados de media y SD de las características extraídas para el grupo de entrenamiento y en de test, respectivamente.

5.5.2. Selección de características

Al igual que con las características propuestas en el nuevo método, se seleccionaron de forma automática aquellas características que aportaban una mayor información significativa por medio de SLR. De esta manera se seleccionaron 3 características, de las cuales 2 son características espectrales (P_{HF_n} y P_S) y otra es una característica temporal (SD_{avNN}).

Debido a que el p -valor de estas características era elevado, fue necesario relajar el valor de umbral para que alguna de las variables entrara en el modelo. De esta manera se estableció $\alpha_R = 0.25$ y se mantuvo el umbral de salida $\alpha_E = 0.2$.

5.5.3. Clasificación de características

Al igual que se hizo anteriormente, se realizó la clasificación de características mediante SVM con un kernel lineal en el cual se optimizó el valor del parámetro de regulari-

Características	SAHS negativo	SAHS positivo	<i>p</i> -value
P_{VLF}	9.863 ± 12.140	7.605 ± 5.020	> 0.01
P_{LF}	2.227 ± 2.592	1.538 ± 1.085	> 0.01
P_{HF}	2.078 ± 2.630	1.311 ± 1.739	< 0.01
P_T	14.129 ± 16.473	10.418 ± 6.926	> 0.01
P_{VLF_n}	0.701 ± 0.093	0.738 ± 0.099	> 0.01
P_{LF_n}	0.541 ± 0.134	0.608 ± 0.148	< 0.01
P_{HF_n}	0.470 ± 0.130	0.409 ± 0.142	< 0.01
P_S	1.330 ± 0.713	1.854 ± 1.177	> 0.01
$avRR$	0.899 ± 0.132	0.898 ± 0.142	> 0.01
$SDNN$	0.145 ± 0.074	0.142 ± 0.067	> 0.01
$SDavNN$	0.085 ± 0.050	0.067 ± 0.030	> 0.01
$avSDNN$	0.100 ± 0.059	0.086 ± 0.039	> 0.01
$SDSD$	0.092 ± 0.059	0.071 ± 0.048	< 0.01
$RMSSD$	18.346 ± 11.628	14.287 ± 9.499	< 0.01

Tabla 5.5: Resumen de características clásicas de la población bajo estudio del grupo de entrenamiento. Media y SD de cada característica por separado.

Características	SAHS negativo	SAHS positivo	<i>p</i> -value
P_{VLF}	13.663 ± 14.349	8.791 ± 6.618	> 0.01
P_{LF}	3.588 ± 4.740	2.327 ± 1.898	> 0.01
P_{HF}	3.402 ± 4.434	1.994 ± 2.585	< 0.01
P_T	20.592 ± 20.130	13.059 ± 8.890	> 0.01
P_{VLF_n}	0.689 ± 0.165	0.695 ± 0.168	> 0.01
P_{LF_n}	0.556 ± 0.114	0.608 ± 0.161	< 0.01
P_{HF_n}	0.454 ± 0.112	0.408 ± 0.154	> 0.01
P_S	1.404 ± 0.800	2.087 ± 1.962	< 0.01
$avRR$	0.901 ± 0.134	0.889 ± 0.134	> 0.01
$SDNN$	0.139 ± 0.148	0.138 ± 0.066	> 0.01
$SDavNN$	0.086 ± 0.062	0.069 ± 0.053	> 0.01
$avSDNN$	0.098 ± 0.064	0.096 ± 0.062	> 0.01
$SDSD$	0.091 ± 0.056	0.076 ± 0.052	< 0.01
$RMSSD$	19.329 ± 12.631	15.452 ± 10.463	< 0.01

Tabla 5.6: Resumen de características clásicas de la población bajo estudio del grupo de test. Media y SD de cada característica por separado.

Modelo	S (%)	E (%)	PPV (%)	NPV (%)	P (%)
SVM ($P_S, P_{HF_n}, SDavNN$)	68.8	56.6	72.5	48.3	64.1
SVM (todas las características)	65.5	53.4	68.7	45.9	61.1

Tabla 5.7: Rendimiento diagnóstico después de aplicar el clasificador con las características clásicas.

zación C de acuerdo a su p -valor por medio de validación cruzada dejando una fuera. En este caso el valor óptimo de C fue de 10^{-7} . Esto realizó con el grupo de entrenamiento para así utilizar el grupo de test de forma totalmente independiente de evaluación.

Una vez configurado el parámetro de regularización se aplicó SVM sobre todas las características clásicas y sobre las 3 características seleccionadas de forma automática mediante SLR. De esta manera es posible apreciar de nuevo la mejora entre utilizar o no selección de características. Los resultados del rendimiento diagnóstico se muestran en la Tabla 5.7.

Capítulo 6

Discusión

6.1. Introducción

En este capítulo se recogen las explicaciones y justificaciones de los resultados obtenidos a lo largo de todo el estudio. Se expondrán los distintos factores que hayan podido influir en los resultados, atendiendo especialmente a aquellas características fisiológicas que den explicación a las tendencias encontradas.

Hasta el momento, la idea principal extraída del estudio es que los eventos de apnea e hipopnea típicos en la enfermedad del SAHS modifican las características de los registros de ECG y por tanto de las señales de HRV que se derivan de ellos. Además, gracias a la extracción, selección y clasificación es posible reconocer, con mayor o menor precisión, entre sujetos SAHS negativo y SAHS positivo.

Además de ver que características fisiológicas influyen en las características extraídas es conveniente realizar una comparación con otros estudios. Con ese propósito se han extraído características clásicas temporales y espectrales de la señal de HRV y se las ha sometido al mismo proceso de selección automática y clasificación mediante SVM, que a las características espectrales y no lineales propuestas en este estudio.

Para realizar un análisis detallado de cada uno de los resultados obtenidos se seguirá un esquema lineal en el cual se comenzará por analizar el método propuesto en este estudio. Esta sección se dividirá en fase de entrenamiento, fase de test y análisis global del mismo. A continuación, se realizará una comparativa con los resultados encontrados mediante la extracción de características clásicas (en la que se ha utilizado la misma base de datos de registros) y con otros estudio que utilizaron una metodología distinta además de usar una base de datos diferente. Finalmente, se expondrán las limitaciones más importantes que han existido durante la realización de este estudio.

6.2. Análisis de los métodos bajo estudio

Esta sección se abordará desde distintos puntos de vista. En primer lugar, en el apartado en la que se discutirá sobre los resultados de entrenamiento se tratará de aportar, en la medida de lo posible, explicaciones fisiológicas a los resultados encontrados. A continuación, se hará lo propio con la fase de test, mostrando la coherencia con los resultados de la fase de entrenamiento y remarcando aquellas características que consiguieron el ma-

por rendimiento diagnóstico. Por último, mediante un análisis global de los resultados se remarcará la utilidad de la selección y clasificación de características en lugar de usar directamente las mismas.

6.2.1. Fase de entrenamiento

El análisis de resultados se basa fundamentalmente en la robustez y el grado de calidad y generalización del método en cuestión. Esto se consigue mediante el uso del p -valor como parámetro que se toma como base para clasificar los métodos con mayor o menor grado de robustez. Por otro lado, se eligió la precisión diagnóstica como aquel parámetro que indica el grado de calidad de los resultados, ya que, muestra el número de individuos (con y sin SAHS) correctamente clasificados.

Conviene recordar que se estableció un umbral de significación de 0.01. De esta manera, si el p -valor de un método o característica es inferior a valor se considerará que posee información significativa.

Con estos precedentes se pasa a discutir cada resultado obtenido en la fase de entrenamiento. En primer lugar es importante explicar las bandas de frecuencia de interés que se encontraron al realizar un estudio del p -valor frecuencia a frecuencia. Si se observa la Figura 5.1 se aprecia como a las frecuencias de 0.05 Hz e inferiores la media de la PSD de los SAHS positivos es superior a la de los SAHS negativos. Esta medida de la amplitud de la PSD repercute directamente en la representación del p -valor frente a la frecuencia como se muestra en la Figura 4.3. Esto implica que esa diferencia de potencia en las regiones de potencia marcadas repercuten en la localización de bandas frecuenciales con información significativa. La explicación fisiológica de este hecho es simple. Como ya se ha indicado, los eventos de apnea producen variaciones cíclicas del pulso cardiaco que suelen aparecer de forma periódica entre 25 y 100 segundos, es decir, entre 0.01 y 0.04 Hz [45]. Un ejemplo de dichas variaciones se aprecia en la Figura 6.1 que representa un segmento de la HRV de uno de los sujetos bajo estudio. Estas variaciones cíclicas suponen un aumento de potencia en la región de bajas frecuencias que degenera en unas bandas espectrales con p -valor significativo.

Por otro lado se recuerda que la longitud de trama escogida para la extracción de las características no lineales fue de 1024 muestras. Dado que se aplica sobre la HRV sin interpolar, ese intervalo temporal es distinto para cada sujeto. Sin embargo, es suficientemente grande para, en el peor de los casos, agrupar varios eventos de apnea y que por tanto se vea reflejado en la característica no lineal extraída.

Durante la fase de extracción de características, cuyos resultados más relevantes se resumían en la Tabla 5.1, se apreció cómo las todas las características espectrales alcanzaban un valor significativo a excepción de la FM . Este resultado es lógico ya que dicho parámetro está relacionado con la distribución de potencia en la banda estudiada pero no con la amplitud de la misma. Si la amplitud de la PSD en la banda estudiada fuera proporcional a la original la frecuencia mediana sería exactamente la misma. Sin embargo, las regiones espectrales se escogieron siguiendo un estudio del p -valor frecuencia a frecuencia de la amplitud de la PSD. Por ello es lógico pensar que las características más incluidas por este método de estudio y que por tanto es más probable que se encuentren con p -valores significativos es la AP y la PR . Además, los valores que se deberían encontrar deberían ser superiores en los sujetos SAHS positivos que en los SAHS negativos

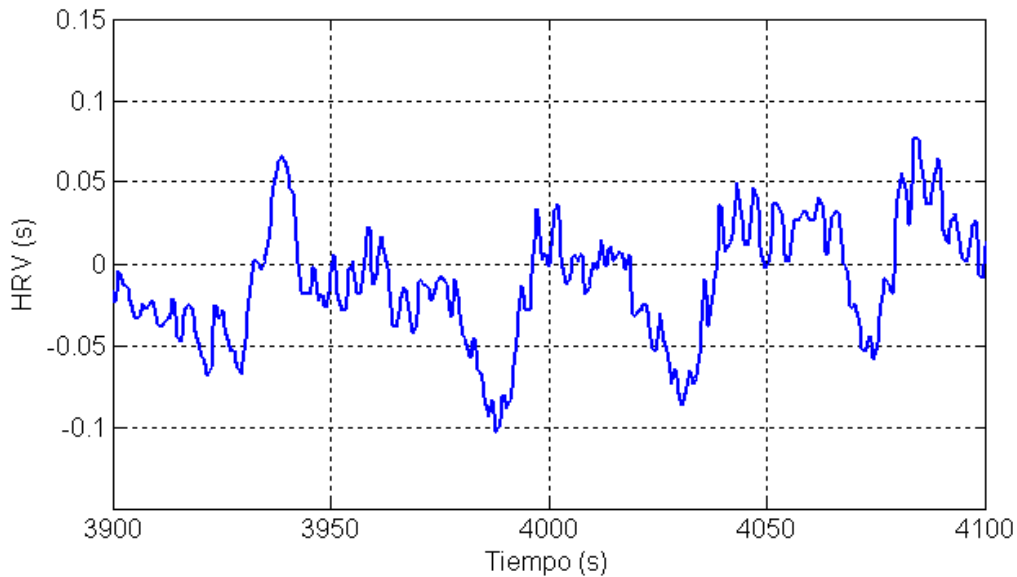


Figura 6.1: Ejemplo de un segmento de 200 segundos de la señal de HRV interpolada a 3.41 Hz. Se aprecian variaciones cíclicas de 50 segundos aproximadamente que repercuten aumentando la potencia de la PSD en torno a 0.02 Hz.

debido a las variaciones cíclicas anteriormente explicadas. Esto concuerda totalmente con los resultados encontrados mostrados en la Tabla 5.1.

Durante la etapa de selección de características el algoritmo de SLR escogió en primer lugar la AP_{B_2} , lo cual de nuevo resulta coherente ya que fue el que menor p -valor poseía. Sin embargo, a continuación se seleccionaron dos características no lineales (CTM y LZC) que ni siquiera poseían un valor significativo. Esto se debe a que el resto de características espectrales o bien no contenía información significativa o bien era redundante. Sin embargo, gracias a los parámetros no lineales, se consigue información complementaria que resulta de utilidad en la ayuda al diagnóstico.

Por último, en la etapa de clasificación de características mediante SVM, se seleccionó un valor del parámetro de regularización $C = 10^{-8}$. Aunque en principio dicho valor pueda parecer pequeño, ya se explicó en el capítulo IV que dicho valor depende totalmente de las características del problema.

6.2.2. Fase de test

Una vez explicados los principios fisiológicos que producen los resultados de entrenamiento, la explicación de los resultados encontrados en la fase de test es bastante inmediata.

En primer lugar si se observa los resultados de la Tabla 5.2 se aprecia cómo los resultados de p -valor coinciden con los de la fase de entrenamiento. Esto es un claro indicio de que la división pseudo-aleatoria que se realizó para separar los grupos de entrenamiento y test no se encuentra excesivamente sesgada.

Por otra parte, en la Tabla 5.3 muestra los resultados de rendimiento diagnóstico de cada característica por separado. Esto quiere decir que, de no haberse realizado la se-

lección y clasificación de características, la mayor precisión diagnóstica alcanzada sería del 63.9% conseguida tanto por la SE_{B_1} como por la LZC . Además, como se aprecia, el índice de precisión diagnóstica no tiene porqué coincidir con el p -valor. De hecho, en este caso, los parámetros que poseen mayor nivel de significación no son los mismo que obtienen una mayor precisión diagnóstica. Esto es debido a que el hecho de que un método o característica tenga un gran índice de calidad diagnóstica en un caso determinado (calidad medida mediante la precisión) no implica que dicho método o característica sea muy robusta. Sin embargo, probabilísticamente sí deberían tener relación como se puede comprobar comparando las Tablas 5.2 y 5.3.

Una vez seleccionadas las 3 características (AP_{B_2} , CTM y LZC) se aplicó SVM con el parámetro de regularización optimizado en la fase de entrenamiento ($C = 10^{-8}$) obteniendo un valor de $P = 73.6\%$. Este resultado muestra claramente la utilidad de aplicar un clasificador como es SVM en lugar de evaluar el rendimiento diagnóstico de cada característica por separado. Además, se aplicó SVM a todas las características como si no se hubiera realizado la etapa de selección automática mediante SLR. El resultado de precisión alcanzado en este caso fue inferior: 70.1%. Gracias a esta comprobación se muestra los beneficios de realizar selección de características ya que, de esta forma, además de conseguir unos resultados de calidad diagnóstica mayor, el procesamiento es menor puesto que no sería necesario calcular 7 características sino únicamente las 3 seleccionadas por el método.

6.2.3. Análisis global

La metodología utilizada en este TFM se ha basado en un estudio del p -valor aplicado sobre el grupo de entrenamiento para la configuración de umbrales y parámetros óptimos de cada técnica por separado. En todo momento se han mantenido independientes los grupos de entrenamiento y test. Al haber evaluado la metodología propuesta únicamente sobre el grupo de test nos aseguramos que los resultados son robustos y generalizables a una población mayor. Esta división en dos grupos nos siempre es posible. Para poder realizarla es necesario disponer de una población de estudio suficientemente amplia, ya que se debe reservar una buena parte de dicha población para evaluar el método. Esto hace que los resultados de umbrales y parámetros de configuración no se realicen con toda la población, lo cual, si no se dispone de una base de datos suficientemente grande puede resultar un problema.

Por otra parte, ha de tenerse especial cuidado a la hora de realizar la división de la población en grupos de entrenamiento y test. En este estudio se la división fue pseudo-aleatoria ya que se tuvo cuidado en que ambos grupos estuvieran pareados en cuanto a edad, sexo y BMI . Los resultados sugieren que la división se realizó de manera correcta ya que el estudio del p -valor muestra que tanto en el grupo de test como en el de entrenamiento las características con información significativa fueron las mismas.

La metodología se ha basado en tres fases. Se quiere remarcar la importancia de la selección automática de características, ya que gracias a ella se consigue en primer lugar eliminar información redundante lo cual se traduce en un mejor resultado de precisión diagnóstica y por otro reducir la carga computacional del método. Además, gracias al clasificador se consigue aumentar el rendimiento diagnóstico. Es posible utilizar otros muchos clasificadores como por ejemplo RL. Sin embargo, se comprobó que éste en con-

creto conseguía peores resultados que mediante el uso de SVM [45]. De hecho, SVM es un clasificador que consigue optimizar la separación entre grupos en la fase de entrenamiento de forma que en la fase de test no se pierda prácticamente rendimiento diagnóstico. Incluso es posible que en la fase de test aumente dicho rendimiento como ha ocurrido en este estudio. Es decir, la robustez y la capacidad de generalización de SVM en este caso fue más que aceptable.

6.3. Comparativa con estudios previos

Es este apartado en primer lugar se compararán los resultados obtenidos con los resultados de calidad diagnóstica alcanzado cuando se utilizan parámetros clásicos pero usando la misma metodología en 3 etapas: extracción, selección y clasificación de características. A continuación, se realizará una comparativa con los resultados de otros estudios previos basados en la señal de ECG.

6.3.1. Comparativa con parámetros clásicos

Como ya se ha expuesto, de forma tradicional se han utilizado una serie de parámetros espectrales y temporales aplicados sobre la HRV diferentes a los utilizados en este estudio [60]. Las características espectrales se diferencian de las utilizadas en este TFM fundamentalmente en un hecho: la utilización de otras bandas espectrales de interés. Como norma general, las bandas espectrales utilizadas han sido regiones de VLF, LF y HF. A partir de ellas es posible normalizar el espectro o realizar relaciones de potencia entre ellas. La diferencia radica en que dichas bandas poseen una explicación fisiológica sencilla por haber sido ampliamente estudiada, sin embargo, las diferencias entre los grupos SAHS negativo y SAHS positivo no tienen porqué estar en dichas regiones. De hecho, gracias al estudio del p -valor frecuencia a frecuencia realizado en este TFM se aprecia como las mayores diferencias significativas se encuentran en regiones muy concretas de la región de VLF. En principio, esto hacía suponer que los resultados de calidad diagnóstica encontrados utilizando parámetros espectrales en frecuencias con gran información significativa serían mayores.

La utilización de parámetros temporales supone un complemento interesante a los parámetros espectrales. Sin embargo, en este TFM se utilizaron parámetros no lineales. Dada la naturaleza de de las señales biológicas parece que en principio un análisis de características no lineales basadas en la teoría del caos supondría una mejora con respecto a los parámetros temporales.

Para realizar la comparativa en igualdad de condiciones fue necesario el trabajo de someter a los parámetros clásicos al mismo proceso de selección y clasificación a los que se habían sometido las características propuestas en este estudio. Los mayores resultados de precisión de nuevo se alcanzaron al aplicar SVM sobre las características seleccionadas por SLR. Esto de nuevo demuestra la utilidad de la selección automática. Sin embargo, esta precisión máxima alcanzada fue de 64.1 %, casi un 10 % inferior a los resultados logrados mediante el uso de técnicas espectrales y no lineales que fueron utilizadas en este TFM.

Autor (Año)	Sujetos (n)	S (%)	E (%)	P (%)
Drinnan et al. (2000)	30	—	—	93
Maier et al. (2000)	30	—	—	93
Zamarrón et al. (2001)	197	58	92	77
de Chazal et al. (2003)	35 + 35	86.4	92.3	90
del Campo et al. (2010)	187	69.3	77.6	72.7
Estudio propio (2013)	160 + 80	70.8	79.9	73.6

Tabla 6.1: Resumen de resultados diagnósticos de diferentes estudios previos que trabajan únicamente a partir de la señal de ECG.

Por todo ello se puede concluir que el uso de los nuevos parámetros propuestos son de mayor utilidad en la ayuda al diagnóstico del SAHS que los parámetros convencionales clásicos.

6.3.2. Comparativa con otros estudios

En el estudio para la ayuda en el diagnóstico del SAHS se ha venido tratando de reducir el número de señales ha utilizar intentando no repercutir en un buen resultado de calidad diagnóstica. La utilización de señales es muy variada: ECG, FA, SaO₂, sonoridad del ronquido, esfuerzo torácico, EEG, etc. El estudio del ECG quizás no sea el más extendido, aún así se encuentran bastantes estudios que hacen uso de él, bien directamente, o bien mediante la obtención de señales derivadas del mismo como es el caso de la HRV utilizada en este estudio.

La Tabla 6.1 resume los principales resultados de algunos estudios que utilizaron el ECG para la ayuda al diagnóstico del SAHS. En ella se aprecia que 3 de los 5 estudios mostrados poseen un valor de precisión bastante más elevado que el encontrado en este estudio y que se encuentran en torno al 90 %. Los estudios de Zamarrón et al. [66] y de del Campo et al. [67] poseen, por el contrario, valores de precisión muy similares a los hallados en este estudio.

No es casualidad que los estudios con valores de precisión diagnóstica más elevados (del 90 % o superior) sean precisamente los que menor número de sujetos utilizan. Cuanto mayor es el número de sujetos utilizados, la precisión diagnóstica es inferior. Dado que se utiliza un número de sujetos bastante inferior (en algunos casos de 30 sujetos) y en la mayoría de ellos no se utilizan distintos grupos para configurar y evaluar el método, la capacidad de generalización es bastante más reducida. A cambio los resultados de precisión son mayores.

Además, estudios como el de de Chazal et al [65] realizan una selección de registros y sujetos descartando aquellos con un un AHI que se encuentre en la frontera entre SAHS positivo y negativo o con un elevado ruido o número de artefactos en el ECG. Por el contrario, en el estudio elaborado en este TFM, no se ha rechazado ningún sujeto ni registro independientemente de la calidad de los registros adquiridos.

Pese a todo lo dicho, la capacidad de la que se dispone para comparar distintos estudios es realmente reducida. Esto se debe, como se está pudiendo comprobar, a que las bases de

datos son distintas. Lo ideal sería que los distintos métodos propuestos se aplicaran sobre la misma base de datos pública. Pero dado que este uso no se encuentra nada generalizado la única solución consiste en implementar el resto de los métodos para compararlo con el método propio, con el trabajo y problemas que todo ello conlleva.

6.4. Limitaciones

Todo estudio está determinado por una serie de factores que lo limitan. Es preciso identificar correctamente dichos factores para lograr una mejor comprensión de los resultados.

La primera de las limitaciones encontradas hace referencia al número de sujetos bajo estudio. Pese a que se ha contado con un número de sujetos relativamente amplio, sobre todo si se compara con otros estudios, éste se considera un factor limitante. La validez del estudio estará condicionada por el número de sujetos, de forma que a mayor número de sujetos mayor validez y capacidad de generalización tendrán los resultados. Es por ello que se está colaborando de manera continua con el Hospital Universitario del Río Hortega de Valladolid con el objetivo de ampliar el número de registros disponibles para su estudio.

Una limitación muy relacionada con la anterior es la escasez de registros SAHS negativo. En el caso de este trabajo, los 240 sujetos estudiados eran sospechosos de padecer SAHS antes de realizarse el registro de ECG. Por ese motivo la mayor parte de los sujetos han resultado SAHS positivos (160 de los 240 totales). En este sentido, también se está colaborando con los especialistas clínicos para intentar equilibrar el número de sujetos de ambos grupos, aunque la realidad clínica indica la dificultad de llevarlo a cabo ya que los pacientes que acuden al especialistas estarán sujetos a la sospecha de SAHS.

Otra de las principales limitaciones es el hecho de utilizar un único registro para el diagnóstico del SAHS. La consecuencia que se deriva es que se hace imposible la diferenciación entre eventos de apnea e hipopnea ya que estos están definidos para registros de flujo aéreo relacionados con la disminución de la saturación de oxígeno en sangre.

Además, particularizando en los registros de ECG que se han utilizado en este estudio, se ha observado que el número de artefactos y la duración de los mismos no fueron para nada desdeñables. De hecho, durante el estudio se vio necesaria la eliminación de tales artefactos y de los pulsos fisiológicamente imposibles. Esto hizo que en algunos casos la duración de los registros se viera reducido por debajo de 7 horas, lo cual ha podido influir de manera significativa en los resultados obtenidos.

Por último, otra limitación sobre la que se quiere hacer mención, hace referencia a la propia metodología empleada. Se ha tratado que ésta sea lo más homogénea y sistemática posible a lo largo de todo el estudio. Además, para la configuración de los parámetros tanto espectrales como no lineales se ha seguido maneras de actuación ya probadas con éxito en otros estudios. Sin embargo, esto no debería suponer un impedimento a la hora de encontrar nuevas metodologías que puedan desembocar en otras configuraciones que den lugar a resultados mejores que los aquí obtenidos.

Capítulo 7

Conclusiones y líneas futuras

7.1. Introducción

Las limitaciones que conlleva la PSG, prueba estándar de referencia en la detección del SAHS, han llevado a la comunidad científica a plantearse nuevas líneas de investigación dirigidas a encontrar alternativas diagnósticas. Por ello, este TFM se ha centrado en el análisis de la señal HRV derivada del ECG, con el objetivo principal de comprobar si es posible obtener de ella información relevante para la ayuda al diagnóstico del SAHS.

Para llevar a cabo el estudio se ha contado con 240 registros de ECG obtenidos durante PSGs realizadas en la unidad del sueño del Hospital Universitario Pío del Río Hortega de Valladolid. Todos los sujetos que realizaron dicha prueba eran sospechosos de padecer SAHS antes de someterse a ella. Tras el diagnóstico por parte de los especialistas 160 resultaron SAHS positivo y 80 SAHS negativo.

La metodología que se plantea en este estudio se ha llevado a cabo a través de tres fases: extracción de características, selección de características y clasificación de características. En la fase de extracción se ha obtenido la señal HRV a partir de los registros de ECG. Se ha eliminado el ruido presente y los diferentes artefactos. A continuación, se han aplicado técnicas espectrales y no lineales sobre las señales de HRV. En el caso de las características espectrales la señal fue previamente interpolada. En la fase de clasificación se ha llevado a cabo de forma automática mediante regresión logística binaria paso a paso hacia delante. El objetivo es la inclusión automática en un modelo de aquellas características que aportan información complementaria y la exclusión de aquellas que aportan información redundante. Por último, la etapa de clasificación de características se llevó a cabo mediante máquinas de soporte vectorial. Gracias a esta técnica las características se mapean en un espacio de dimensionalidad mayor donde es más sencillo reconocer los patrones y diferenciar entre grupos SAHS negativo y positivo.

La evaluación de la capacidad diagnóstica se ha realizado en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), precisión (P), análisis con curvas *Receiver Operating Characteristics* (ROC) y estudio del p -valor. La configuración de los umbrales y los parámetros óptimos se ha llevado a cabo mediante el uso de una parte de los sujetos (40 % del total), denominados grupo de entrenamiento, y mediante validación cruzada. La validación de los resultados se ha realizado mediante el resto de sujetos, denominado grupo de test (60 %), de forma que se aporta capacidad de generalización a la metodología.

Con el fin de establecer la relevancia de este estudio, los resultados obtenidos en este estudio han sido comparados frente a los encontrados al aplicar la misma metodología pero habiendo extraído características espectrales y temporales clásicas. Asimismo, con el mismo objetivo, los resultados también se han comparado con otros estudios centrados en el análisis automático de la señal ECG para la ayuda al diagnóstico del SAHS.

Tras llevar a cabo los diferentes análisis propuestos en el presente TFM, en el segundo apartado se van a enumerar las contribuciones que se han aportado al estudio automático del SAHS así como las conclusiones alcanzadas. Por último, se sugieren las líneas futuras de investigación posibles para complementar este estudio.

7.2. Contribuciones y conclusiones

Las contribuciones originales (hasta donde se tiene conocimiento) que se derivan de este estudio se muestran a continuación:

- Aplicación de una nueva metodología aplicada sobre la señal HRV para la ayuda al diagnóstico del SAHS.

Dicha metodología se a basado en la extracción, selección y clasificación de características para confeccionar un modelo a partir del cual se evalúa la probabilidad de que un sujeto posea o no la enfermedad del SAHS.

- Empleo, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, de nuevas características procedentes de la señal de HRV aplicadas a la ayuda al diagnóstico del SAHS.

Se ha comprobado que, parámetros obtenidos de la señal de HRV han resultado útiles en la construcción de modelos que mejoran la capacidad diagnóstica. Algunos de estos parámetros hasta ahora no aplicados sobre la HRV para la ayuda al diagnóstico del SAHS son: *SE*, *PA*, *CTM* y *LZC*.

- Localización de nuevas bandas espectrales de interés en la señal de HRV para el estudio de las diferencias entre grupos SAHS positivos y SAHS negativos.

Se ha realizado un análisis espectral de la señal de HRV gracias al cual se han encontrado regiones de la PSD con información significativa para el diagnóstico del SAHS. La extracción de características espectrales sobre dichas bandas de frecuencia estudiadas conjuntamente con características no lineales han demostrado ser de mayor utilidad en el diagnóstico del SAHS que el análisis de parámetros clásicos.

Por otra parte, las principales conclusiones obtenidas tras llevar a cabo este estudio se muestran en los siguientes puntos:

- La mayor parte de la potencia de la señal HRV está concentrada en la región de VLF. Dentro de dicha región se han encontrado mediante un análisis frecuencia a frecuencia dos bandas espectrales en las que las diferencias significativas entre grupos diagnósticos se maximizan: $B_1 \in (0.0242, 0.0274)\text{Hz}$ y $B_2 \in (0.0309, 0.0341)\text{Hz}$. Estas bandas espectrales han sido relacionadas con eventos fisiológicos producidos durante los eventos de apnea. En concreto, se mostró la relación existente con las recurrencias cíclicas de la HRV durante tales eventos.

- La evaluación de la capacidad diagnóstica de los métodos empleados apoyan la hipótesis de que la señal HRV puede ser caracterizada por parámetros espectrales complementados con parámetros no lineales.
- La selección de características procedentes de la señal de HRV aumenta el rendimiento diagnóstico y disminuye la carga computacional en la ayuda al diagnóstico del SAHS. El estudio conjunto de las características seleccionadas mejora la calidad diagnóstica dejando patente la relevancia de la inclusión de la selección de características en la metodología.
- La clasificación de características mediante SVM mejora la robustez y la precisión diagnóstica del SAHS con respecto a estudiar las características de forma individual.
- Las características espectrales extraídas sobre las regiones B_1 y B_2 estudiadas conjuntamente con características no lineales mejoran el rendimiento diagnóstico del análisis de características espectrales y temporales clásicas.
- El modelo construido mediante SVM previa selección automática utilizando SLR es el que mayor precisión diagnóstica obtiene. El valor de precisión fue de $P = 73.6\%$ ($S = 70.8\%$, $E = 79.2\%$). En dicho modelo se seleccionaron tanto características espectrales como no lineales, confirmando de nuevo la conveniencia del análisis conjunto.

Como conclusiones finales, se puede añadir que la señal de HRV, derivada del ECG, aporta información útil en la ayuda al diagnóstico del SAHS. Además, las características individuales obtenidas mediante el análisis espectral y no lineal de la HRV, tratadas de forma conjunta a través de SLR y utilizadas para construir un modelo basado en SVM, proporcionan información adicional y útil para ayudar a la detección del SAHS.

Teniendo en cuenta las diferencias y similitudes de este trabajo con otros ya publicados, se puede decir que el presente estudio contribuye a aumentar el conocimiento sobre la señal HRV en la ayuda al diagnóstico del SAHS.

7.3. Líneas futuras de investigación

De acuerdo con las conclusiones obtenidas se van a exponer una serie de propuestas de líneas futuras de investigación que podrían completar y mejorar el trabajo realizado en el presente estudio:

- Una de las mejoras supone la ampliación de las poblaciones de pacientes con SAHS positivo y sujetos de control. Esto sería de gran ayuda a la hora de generalizar los resultados. En este sentido, el GIB ya dispone de una base de datos de más de 400 sujetos que podrían utilizarse en futuros estudios. Además, esta base de datos va incrementándose gracias a la colaboración con la unidad de sueño del Hospital del Río Hortega de Valladolid.

- La señal de HRV también podría ser evaluada con otras técnicas distintas a las aquí empleadas. Métodos espectrales como la transformada Wavelet o la STFT, métodos basados en redes neuronales, o el análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*, PCA) podrían ser implementados para comprobar su eficiencia y eficacia.
- Se ha visto durante el estudio del estado del arte cómo otros parámetros los cuales no derivan de la señal de HRV si no de la señal de ECG, tales como el área bajo el complejo QRS, la amplitud de pico R o la derivada de los picos T, influyen y pueden ser de utilidad para el diagnóstico del SAHS. Es por ello que una posible línea de investigación podría consistir en ampliar los parámetros obtenidos de forma que no se consideren señales derivadas únicamente de la HRV. Además, al disponer de nuevos parámetros, al realizar la selección de características por pasos mediante SLR se completaría con nuevos parámetros, pudiendo, de esta manera, resultar aún más útil dicha selección de características.
- En el presente estudio se ha utilizado un $AHI \geq 10$ como umbral si un sujeto padece o no padece SAHS. Una línea de investigación alternativa podría consistir en tratar de comprobar si existe algún tipo de correlación entre los valores de diferentes características con el grado de severidad de SAHS. De esta forma se podría clasificar a los sujetos de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad, lo cual puede resultar de ayuda a los especialistas médicos.
- Finalmente, dado que los registros utilizados en el presente estudio fueron obtenidos de PSGs realizadas en una unidad del sueño especializada, otra futura línea de investigación podría centrarse en analizar señales procedentes de equipos portátiles. La adquisición de los registros se realizaría en el domicilio del paciente con el fin de comprobar la reproducibilidad y generalización de los resultados aquí obtenidos, en este tipo de dispositivos. De esta manera no se alejaría al paciente de su entorno habitual de sueño.

Bibliografía

- [1] A Baharav, S Kotagal, BK Rubin, J Pratt, and S Akselrod. Automatic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clinical Automatic Research*, pages 345–341, 1999.
- [2] JL Álvarez Sala, M Calle, JM Fernández, R Martínez, and JL Rodríguez. Apnea obstructiva del sueño. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 23(5):121–131, 1999.
- [3] PD Welch. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio Electroacustics*, 15:70–73, 1967.
- [4] ME Cohen and DI Hudson. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signal analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 15:97–102, 1996.
- [5] M García. Procesado de retinografías basado en redes neuronales para la detección automática de lesiones asociadas a la retinopatía diabética. *Tesis doctoral. ETSIT de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid*, 2008.
- [6] D Vila, G Garmendia, N Morales, and B Correa. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Ortod.*, 16(2):69–75, 2001.
- [7] J Mompín. *Introducción a la bioingeniería*. Marcombo, Barcelona, España, 1988.
- [8] N Netzer, AH Eliasson, C Netzer, and DA Cristo. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathings in adults. *Chest*, 120(2):625–633, 2001.
- [9] D Álvarez. Análisis de la saturación de oxígeno en sangre y frecuencia cardiaca para la ayuda al diagnóstico al síndrome de la apnea obstructiva del sueño. *PFC, ETSI Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid*, 2005.
- [10] J Gómez-Pilar. Análisis espectral y no lineal de la variabilidad del ritmo cardiaco para la ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *PFC, ETSI Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid*, 2012.
- [11] S Haykin. Neural networks expand horizons. *IEEE Signal Processing Magazine*, 13(2):24–49, 1996.
- [12] D Poyares, C Guilleminault, A Rosa, M Ohayon, and U Koester. Arousal, eeg spectral power and pulse transit time in uars and mild osas subjects. *Clinical Neurophysiology*, 113:1598–1606, 2002.

- [13] H Nakano, T Tanigawa, T Furukawa, and S Nishima. Automatic detection of sleep disordered breathing from a single-channel airflow record. *European Respiratory Journal*, 29:728–736, 2007.
- [14] AK Ng, TS Koh, K Puvanendram, and UR Abeyratne. Sonore signal enhancement and activity detection via translation-invariant wavelet transform. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(10):2332–2342, 2008.
- [15] GC Gutierrez-Tobal. Análisis espectral y no lineal de la señal de flujo aéreo para la ayuda al diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño. *PFC, ETSI Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid*, 113:1598–1606, 2002.
- [16] S Canisius, T Ploch, V Gross, A Jerrentrup, T Penzel, and K Kesper. Detection of sleep disordered breathing by automated ecg analysis. In *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, volume 1, pages 2602–2605, Vancouver, Canada, 2008.
- [17] I Fernández, S Heili, and J Peces-Barba. *Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Patología Respiratoria, Manual de Actuación*. Eergon, Majadahonda, España, 2004.
- [18] SP Patil, H Scheneider, AR Schwartz, and PL Smith. Adult obstructive apnea. *Chest*, 132(1):325–337, 2007.
- [19] C Iber, S Ancoli-Israel, AL Chesson, and SF Quan. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Manual, American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- [20] F López-Jiménez, FHS Kuniyoshi, A Gami, and VD Somers. Obstructive sleep apnea. *Chest*, 133(1):793–804, 2008.
- [21] MJ Drinnan, J Allen, P Langley, and A Murray. Detection of sleep apnea from frequency analysis of heart rate variability. *IEEE Computers on Medicine*, 27:259–262, 2000.
- [22] AV Chobanian, GL Bakris, HR Black, WC Cushman, LA Green, JL Izzo, DW Jones, BJ Materson, S Oparil, JT Wright, and EJ Roccella. Seventh report of the joint national committee on prevention detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, 42:1206–1252, 2003.
- [23] I Peker, J Hedner, J Norum, H Kriczi, and J Carlson. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year follow-up. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166:159–165, 2002.
- [24] N Meslier, F Gagnadoux, P Giraud, C Person, H Ouksel, T Urban, and JL Racineux. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal*, 12:156–160, 2001.
- [25] Trastornos del sueño asociados a alteraciones médicas y neurológicos. disponible en: <http://www.ifmbe.org>. Último acceso: 20 de agosto de 2013.

- [26] E Gil, M Mendez, JM Vergara, S Cerutti, AM Bianchi, and P Laguna. Detección de apnea del sueño en niños mediante el descenso en la amplitud de las oscilaciones de la señal de ppg y la hrv. In *XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, volume 1, pages 1–4, Valladolid, España, 2008.
- [27] T Young, PE Peppard, and DJ Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea. a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9):217–239, 2002.
- [28] RP Lisak, DD Truong, WM Carrol, and R Bhidayasiri. *International Neurology: A Clinical Approach*. Willey-Blackwell, EEUU, 2009.
- [29] T Penzel, B Kemp, G Klosch, A. Varri, and I Korhonen. Acquisition of biomedical signals databases. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 20(3):25–32, 2001.
- [30] Polisomnografía. disponible en: <http://www.biopsicologia.net/fichas/page2152.html>. Último acceso: 2 de junio de 2013.
- [31] WW Flemons, NJ Douglas, ST Kuna, DO Rodenstein, and J Wheatley. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169:668–672, 2004.
- [32] O Senn, T Brack, EW Russi, and KE Bloch. A continuous positive airway pressure trial as a novel approach to the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 129:67–75, 2006.
- [33] WW Flemons, MR Littner, JA Rowley, P Gay, WM Anderson, DW Hudgel, RD McEvoy, and DY Loube. Home diagnosis of sleep apnoea: a systematic review of literature. *Chest*, 124:1543–1579, 2003.
- [34] CPAP nasal. disponible en medline plus: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001916.htm>. Último acceso: 2 de junio de 2013.
- [35] R Farré, J Durán, JM Montserrat, R Rubio-Aramendi, D Navajas, M Molina, and L Hernández. Protocolo para evaluar una cpap automática. valoración de la utilidad del autoser-t para determinar la presión la presión de cpap óptima en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Dialnet*, 39:118–125, 2003.
- [36] MO Mendez, J Corthout, S Van Huffel, M Matteucci, T Penzel, S Cerutti, and M Bianchi. Automatic screening of obstructive sleep apnea from the ecg based on empirical mode decomposition and wavelet analysis. *Physiological Measurement*, 31:273–289, 2010.
- [37] WH Rojas, JF Herrera, JG Acuña, PA Muñoz, and FJ Ibarguen. Análisis y supervisión de la señal cardiaca con transmisión inalámbrica de datos. *Scientia Et Técnica*, 35:151–156, 2007.

- [38] V Manzanera. Desarrollo y evaluación de diferentes métodos de detección de apnea a partir de la señal electrocardiograma (ecg). *PFC, Ingeniería Técnica e Industrial, Universidad Politécnica de Cataluña*, 2009.
- [39] T Penzel, JW Kantelhardt, L Grote, JH Petter, and A Bunde. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and apnea. *IEEE Transactions and Biomedical Engineering*, 50(10):1143–1151, 2003.
- [40] YR González, JV Lorenzo, and A Taboada. Extracción y análisis de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco (hrv) mediante filtrado. In *Memorias V Congreso de la Sociedad Cubana de Bioingeniería*, volume 1, pages 1–4, Habana, Cuba, 2003.
- [41] N Montano, TG Ruscone, A Porta, F Lombarda, M Pagani, and A Malliani. Power spectrum analysis of heart rate variability to asses the changes in sympatovagal balance during graded orthostatic tilt. *American Heart Association*, 90:1826–1831, 1994.
- [42] HW Robbe, LJ Mulder, H Ruddel, WA Langewitz, JB Veldman, and G Mulder. Assesment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *American Heart Association*, 10:538–543, 1987.
- [43] ED Ubeyli and I Guller. Comparison of eigenvector methods with classical and model based methods in analysis of internal carotid arterial doppler analysis. *Computers in Biology and Medicine*, 33:473–493, 2003.
- [44] J Gómez-Pilar, GC Gutierrez-Tobal, D Álvarez, F del Campo, and R Hornero. Extracción y selección de características de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco para la ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño. In *XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, volume 1, pages 1–4, San Sebastian, España, 2012.
- [45] J Gómez-Pilar, GC Gutierrez-Tobal, D Álvarez, F del Campo, and R Hornero. Classification methods from heart rate variability to assist in sahs diagnosis. In *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing*, Sevilla, España, 2013.
- [46] RK Ellerkmann, V Liermann, TM Alves, I Wenningmann, S Kreuer, W Wilhelm, A Hoelt, and J Bruhn. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 101(6):1275–1282, 2004.
- [47] C Shannon and W Weaver. The matemathical theory of communication urbana. *University of Illinois*, 164.
- [48] C Gómez-Peña. Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad del alzheimer. *Tesis doctoral. ETSIT de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid*, 2009.

- [49] J Poza. Analysis tiempo–frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad del alzheimer. *Tesis doctoral. ETSIT de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid*, 2008.
- [50] ME Cohen and DL Hudson. New chaotic methods for biomedical signal analysis. In *Proceedings of the IEEE EMBS International Conference on Information Technology Applications in Biomedicine*, volume 10, pages 123–128, 2000.
- [51] RC Eberhart. Chaos theory for biomedical engineer. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 8(3):41–45, 1989.
- [52] A Lempel and J Ziv. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*, 22(1):75–81, 1976.
- [53] XS Zhang, RJ Roy, and EW Jesen. Eeg complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 48(12):1424–1433, 2001.
- [54] XS Zhang, YS Zhu, NV Thakor, and Z Wang. Detectin ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46:548–555, 1999.
- [55] JS Richman and JR Moorgan. Physiological time series analysis use aproximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology*, 278:2039–2049, 2000.
- [56] SM Pincus. Aproximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedigns of National Academy of Sciences of the USA*, 88:2297–2301, 1991.
- [57] DW Hosmer and S Lemeshow. *Applied Logistic Regression*. John Wiley and Sons, New York, USA, 2000.
- [58] DJ Krusienski, EW Sellers, F Cabestaing, S Bayouth, Dj McFarland, TM Vaughan, and JR Wolpaw. A comparison techniques for the p300 speller. *Jouernal Neural Engineering*, 3:299–305, 2006.
- [59] S Haykin. *Neural Networks*. Prentice Halla International, USA, 1999.
- [60] PK Stein and Y Pu. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep medicine Reviews*, 16:47–66, 2011.
- [61] MH Zweing and G Campbell. Receiver operating characteristics (roc) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4):561–577, 1993.
- [62] MJ Burgueño, JL García-Bastos, and JM González Butriago. Las curvas roc en la evaluación de pruebas diagnósticas. *Medicina Clínica*, 104(17):661–670, 1995.
- [63] E Theodorsson-Norheim. Kruskall wallis test: basic computer program to perform nonparametric one-way analysis of variance and multiple comparisons on ranks of several independent samples. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 23(1):57–62, 2003.

- [64] C Zamarrón, F Gude, J Barcala, JR Rodriguez, and PV Romero. Utility of oxygen saturation and heart rate spectral analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Chest*, 123:1567–1576, 2003.
- [65] P de Chazal, C Heneghan, E Sheridan, R Reilly, P Nolan, and M Omalley. Automatic processing of the single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(6):686–696, 2003.
- [66] C Mainer, M Baunch, and H Dickaus. Recognition and quantifications of sleep apnea by analysis of heart rate variability parameters. *Computers Cardiology*, 27:741–744, 2000.
- [67] F del Campo, R Hornero, C Zamarrón, D Álvarez, and JV Marcos. Variability of pulse signal frequency obtained using nocturnal pulse oxymetry in patients with sleep apnoea-hipopnoea syndrome. *Bronconeumology*, 46(3):116–121, 2010.

Anexos

Apéndice A

Glosario de siglas

<i>AASM</i>	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
<i>AHI</i>	<i>Apnea-Hipopnea Index</i>
AP	Amplitud de Pico
<i>AROC</i>	<i>Area under Receiver Operating Characteristics</i>
<i>BMI</i>	<i>Body Mass Index</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
<i>CTM</i>	<i>Central Tendency Measure</i>
DFT	<i>Discrete Fourier Transform</i>
<i>E</i>	Especificidad
EEG	Electroencefalograma
ECG	Electrocardiograma
EMG	Electromiograma
EOG	Electrooculograma
ER-A	Esfuerzo Abdominal
ER-S	Esfuerzo Torácico Suma
ER-T	Esfuerzo Torácico
FA	Flujo Aéreo

FC	Frecuencia Cardíaca
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
FFT	<i>Fourier Transform</i>
FM	Frecuencia Mediana
GIB	Grupo de Investigación Biomédica
HF	<i>High Frequency</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
HT	<i>Hilbert Transform</i>
LF	<i>Low Frequency</i>
FM	Frecuencia Mediana
LR	<i>Logistic Regression</i>
LZC	<i>Lempel-Ziv Complexity</i>
OXI	Oximetría
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PR	Potencia Relativa
P	Precisión
P_s	Balance Simpatovagal
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
PSG	Polisomnografía
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
S	Sensibilidad
SAHS	Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño

SaO ₂	Saturación de oxígeno en sangre
<i>SampEn</i>	<i>Sample Entrophy</i>
<i>SE</i>	<i>Spectral Entropy</i>
SEPAR	Sociedad Española de la Patología Respiratoria
SLR	<i>Stepwise Logistic Regression</i>
SNR	<i>Signal to Noise Ratio</i>
STFT	<i>Short Time Fourier Transform</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TFM	Trabajo Fin de Máster
UVa	Universidad de Valladolid
VLF	<i>Very Low Frequency</i>

Apéndice B

Comunicaciones en congresos

- Javier Gómez-Pilar, Gonzalo C Gutierrez-Tobal, Daniel Álvarez, Félix del Campo, Roberto Hornero, “Classification methods from heart rate variability to assist in SAHS diagnosis”, XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering, MEDICON 2013, 2013.
- Gonzalo C Gutiérrez-Tobal, Daniel Álvarez, Javier Gómez-Pilar, Félix del Campo, Roberto Hornero, “AdaBoost Classification to Detect Sleep Apnea from Airflow Recordings”, XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering, MEDICON 2013, 2013.
- Daniel Álvarez, Gonzalo C Gutierrez-Tobal, Javier Gómez-Pilar, Félix del Campo, Miguel López, Roberto Hornero, “Applying Variable Ranking to Oximetric Recordings in Sleep Apnea Diagnosis”, XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering, MEDICON 2013, 2013.
- Félix del Campo Matías, Roberto Hornero Sánchez, Javier Gómez-Pilar, Daniel Álvarez González, Gonzalo C Gutierrez-Tobal, “Utilidad diagnóstica de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con sospecha de SAHS”, 46 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Actas del 46 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica en Archivos de Bronconeumología, vol. 49 (Suplemento), Barcelona (España), 2013.
- Gonzalo C Gutiérrez-Tobal, Daniel Álvarez, Javier Gómez-Pilar, Félix del Campo, Roberto Hornero, “Assesment of Spectral Bands of Interest in Airflow Signal to Assist in Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Diagnosis”, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, Osaka (Japan), 2013.

- Carlos Gómez, Jesús Gómez, Alberto Fernández, Alejandro Bachiller, Javier Gómez-Pilar, Roberto Hornero, “Entropy Analysis of MEG Background Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference, Osaka (Japan), 2013.

- Javier Gómez-Pilar, Gonzalo C Gutiérrez Tobal, Daniel Álvarez González, Félix del Campo Matías, Roberto Hornero Sánchez, “Extracción y selección de características de la señal de variabilidad del ritmo cardíaco para la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño”, XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2012), San Sebastián (España), 2012.

- Gonzalo C Gutiérrez Tobal, Javier Gómez-Pilar, Daniel Álvarez González, Félix del Campo Matías, Roberto Hornero Sánchez, “Evaluación de bandas espectrales de interés en la señal de flujo aéreo para ayudar en el diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño”, XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2012), San Sebastián (España), 2012.