Detección de Apnea del Sueño en niños mediante el Descenso en la Amplitud de las Oscilaciones de la Señal PPG y la HRV

E. Gil[1,2], M. Mendez[3], J.M. Vergara[2,4], S. Cerutti[3], A.M. Bianchi[3], P. Laguna[1,2]

[1]Grupo Tecnologías Comunicación, I3A, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {edugilh,laguna}@unizar.es
[2]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BNN), España
[3]Departamento de Ingeniería Biomédica, Politécnico de Milan, Milan, Italia, martin.mendez@biomed.polimi.it
[4]Unidad de Sueño, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España, vergeur@comz.org

Resumen

En este estudio se presenta un análisis de la HRV durante eventos de descenso en la amplitud de las oscilaciones de la señal PPG (DAP) y su utilidad en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva (SAOS). Se detectaron los eventos DAP en 21 registros polisomnográficos de niños por medio de un algoritmo basado en la atenuación de la envolvente de la señal PPG. Los eventos DAP se clasificaron como apnéicos o no apnéicos mediante un análisis discriminante lineal (LD) en función de los parámetros temporales y frecuenciales del ritmo cardíaco obtenidos mediante la Smooth Pseudo Wigner Ville Distribution. Se definieron dos índices: el número de eventos DAP por hora r_{DAP} y el número de eventos DAP apnéicos por hora r^a_{DAP}. Los resultados mostraron un incremento de la precisión del 12 % para r^a_{DAP} respecto a r_{DAP} en la clasificación de segmentos polisomnográficos de 1 hora, obteniendose valores de sensibilidad y especificidad del 72.7 % y 80 % respectivamente. En la clasificación de sujetos, la mejora en la precisión fue de 6.7 % alcanzándose valores de sensibilidad y especificidad del 87.5 % y 71.4 % respectivamente. Estos resultados sugieren que la combinación de los eventos DAP con HRV podría ser una alternativa en el diagnóstico de la apnea del sueño con la ventaja de su sencillez y bajo coste.

1. Introducción

El Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es una de las patologías del sueño con mayor prevalencia en la población, alcanzando el 4 % en hombres, 2 % en mujeres y 3 % en niños, encontrándose en muchos casos sin diagnosticar y por lo tanto sin tratar. Los síntomas más comunes son somnolencia diurna, irritabilidad, cansancio, baja concentración y problemas de aprendizaje. Además, el SAOS infantil produce hiperactividad y baja capacidad de atención [1]. El SAOS severo produce hipertensión y muchas más complicaciones cardiovasculares que pueden causar la muerte [2].

El SAOS consiste en una interrupción del flujo respiratorio producida por una oclusión de la vías respiratorias. Como consecuencia el nivel de oxígeno en la sangre desciende y los esfuerzos respiratorios se intensifican. Si estos esfuerzos no son suficientes y el nivel de hipercapnia es peligroso, se genera un arousal que reestablece la respiración. Estos episodios pueden ocurrir cientos de veces en una sola noche produciendo serias implicaciones para la salud [3]. El ciclo de apertura y cierre de las vías respiratorias produce una oscilación regular en el estado de los sistemas periféricos como el cardíaco y el vascular. El ritmo cardíaco disminuye durante la apnea y se incrementa cuando se restablece la respiración mientras que el sistema vascular presenta una vasoconstricción durante la apnea y una vasodilatación después de la misma.

El método de referencia para el diagnóstico del SAOS es la polisomnografía nocturna (PSG). La PSG consiste en un registro de diferentes señales fisiológicas durante una noche. La adquisición y el análisis de estas señales requiere de equipamiento y personal especializados. Estos requerimientos y el reducido número de centros del sueño hace que el diagnóstico del SAOS sea un proceso muy caro.

En la última década, se han desarrollado numerosas técnicas para la monitorización ambulatoria de las apneas del sueño. Algunos estudios han demostrado que la señal fotopletismográfica de pulso (PPG) contiene información sobre los mecanismos vasculares que resulta útil en la detección de la apnea del sueño [4]. La PPG es una señal no invasiva y de fácil adquisición que proporciona una medida del volumen sanguíneo y que esta estrechamente relacionada con los procesos de vasoconstricción y vasodilatación. Estos procesos vasculares son regulados por el sistema nervioso autónomo (SNA) y modulados por el ciclo cardíaco. Concretamente, durante la apnea se produce una vasoconstricción que se refleja en la señal PPG con un descenso de la amplitud de las oscilaciones de la señal (DAP). Sin embargo, no todos los eventos DAP estan relacionados con apneas y parece ser que la señal PPG es sensible a otros eventos que generan una activación vascular [5].

Otra señal electrofisiológica ampliamente estudiada en el diagnóstico de apneas es la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) ya que refleja la actividad del SNA. Las componentes frecuenciales comprendidas entre 0.15 y 0.5 Hz conocidas como componentes de alta frecuencia (HF) representan el tono vagal mientras que las frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, baja frecuencia (LF), representan la activación de ambos sistemas, simpático y parasimpático. Finalmente, las frecuencias ente 0.0033 y 0.04 dan información de procesos como la termorregulación.

En un estudio previo [6] se analizó el balance simpatovagal durante eventos DAP relacionados con reducciones del flujo respiratorio, desaturaciones de oxígeno o episodios claramente no apnéicos en niños normales y patológicos. Los resultados mostraron un incremento de la actividad simpática durante los DAP que es mayor en caso de asociación con apneas. Esto sugiere que la combinación de ambas medidas, DAP y HRV, podría ser interesante para mejorar la clasificación de los diferentes eventos DAP.

El objetivo del estudio es evaluar si el análisis de la HRV mejora la utilidad de la señal PPG en la detección de la apnea del sueño al distinguir los eventos DAP asociados a apneas de los que no lo estan. De esa forma un uso conjunto de los DAP y HRV podría ser una alternativa a las pruebas de cribado de la apnea del sueño con la ventaja de un bajo coste económico y mayor simplicidad.

2. Datos

El estudio incluye 21 registros (11 niños y 10 niñas) cuya edad promedio es de 4.47 $\pm$ 2.04 años (media $\pm$ D.E.). Los estudios del sueño se realizaron en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, por medio de un polígrafo digital (EGP800, Bitmed) registrando seis canales de EEG, dos electro-oculogramas, un canal de electromiograma submentoniano, dos canales de ECG, un canal para el flujo aéreo (termistor oronasal) y dos canales para determinar el esfuerzo respiratorio mediante bandas pletismográficas en pecho y abdomen. La PPG y el nivel de saturación de oxígeno arterial (SaO_2) se registraron continuamente por medio de un oxímetro de pulso (COSMO ETCO2/SpO2 Monitor Novametrix, Medical Systems). Todas las señales se registraron con una frecuencia de muestreo fm=100 Hz excepto los canales ECG que se muestrearon a 500 Hz. Los registros PSG fueron anotados manualmente según criterios estándar obteniendo un diagnóstico clínico de 10 pacientes SAOS y 11 de control.

3. Métodos

3.1. Detección de eventos DAP

Se detectaron los eventos DAP en la señal PPG mediante el método descrito en [4]. Este detector se basa en un preprocesado, una detección de la envolvente y una regla de decisión basada en umbral adaptativo. El detector incluye un detector de artefactos basado en los parámetros Hjorth.

3.2. Análisis HRV

Se realizó un análisis de HRV para extraer diferentes índices tanto temporales como frecuenciales y estudiar su valor para discriminar ente los eventos DAP apnéicos y los no apnéicos. Previo a la detección del QRS, se realizó un preprocesado. Se emplearon técnicas de filtrado no lineal en la eliminación de la interferencia de la red eléctrica [8]. Para la detección del QRS se empleó un delineador de la señal ECG basado en técnicas wavelet [9]. Posteriormente, para incrementar la resolución temporal hasta una frecuencia de muestreo equivalente de 2000 Hz se realizó un interpolado por splines en torno a cada detección de la onda R. Para determinar los latidos normales que son los que se tuvieron en cuenta en la generación de la señal inverse interval function (IIF) se aplicó una regla de exclusión de latidos anómalos [10].

$$d^u_{\text{IIF}}(t) = \sum_{k=1}^{M} \left(\frac{1}{t_k - t_{k-1}} \right) \delta(t - t_k) \qquad (1)$$

Puesto que la señal $d^u_{\text{IIF}}(t)$ no se encuentra muestreada equiespaciadamente, se interpoló mediante splines cúbicas para obtener una señal muestreada equiespaciadamente $d_{\text{IIF}}(n)$ y se realizó un análisis espectral clásico. Para analizar los parámetros espectrales de la HRV en el plano tiempo-frecuencia se empleó la Smooth Pseudo Wigner-Ville Distribution $S_x(t,f)$, puesto que la señal de ritmo cardíaco es claramente no estacionaria. Esta distribución se caracteriza por un suavizado independiente en tiempo y frecuencia originado por las ventanas $\gamma(t)$ y $\eta(\frac{\tau}{2})\ \eta^*(-\frac{\tau}{2})$ y se define como:

$$S_x(t,f) = \int\int \varphi(t-t',\tau) x(t'+\frac{\tau}{2}) x^*(t'-\frac{\tau}{2}) e^{-j2\pi f\tau} dt' d\tau \quad (2)$$

$$\varphi(t,\tau) = \gamma(t)\eta(\frac{\tau}{2})\eta^*(-\frac{\tau}{2}) \qquad (3)$$

Los índices $\mathcal{P}_{\text{VLF}}$, $\mathcal{P}_{\text{LF}}$ y $\mathcal{P}_{\text{HF}}$ se calcularon como la potencia en las bandas VLF (0,0033-0,04), LF (0,04-0,15 Hz) y HF (0,15-0,5 Hz) respectivamente, asi como sus versiones normalizadas con respecto a la potencia total $\mathcal{P}_{\text{VLF}_n}$, $\mathcal{P}_{\text{LF}_n}$ y $\mathcal{P}_{\text{HF}_n}$ y el ratio baja entre alta frecuencia $\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}$.

3.3. Conjunto de características

Para cuantificar la evolución de las variaciones autonómicas durante los eventos DAP se definieron 4 ventanas temporales tomando como instante de referencia el inicio del DAP. La Figura 1 muestra la media de las señales d_{IIF} cuando los DAP se encuentran relacionados o no con un evento apnéico. Las ventanas temporales se definieron como: a) ventana de referencia (w_r) situada 15 s antes del inicio del DAP y con una duración de 5 s. b) Ventana durante el DAP (w_d) que comienza 2 s antes del inicio del DAP y de 5 s de duración. c) Ventana posterior al DAP (w_p) situada 15 s después del inicio del DAP y también de 5 s de duración. d) Ventana global (w_g) que comienza 20 s antes del inicio del DAP y tiene una duración de 40 s de forma que comprende las tres anteriores.

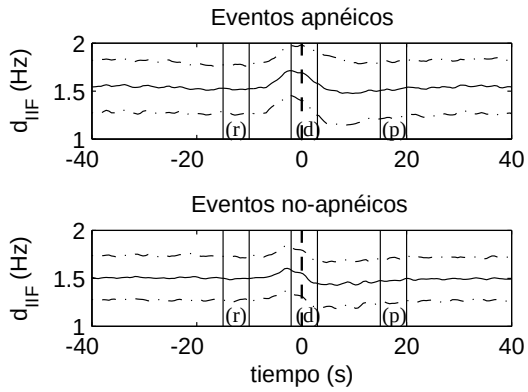

Figura 1. *d_{IIF} media $\pm$ D.E. para eventos DAP apnéicos y no-apnéicos. Ventanas de análisis (r referencia, d DAP, p posterior). La línea punteada indica el inicio del DAP.*

Se definió un conjunto de características y se seleccionaron aquellas que proporcionaban una mejor discriminación entre eventos DAP apnéicos y no apnéicos. El conjunto de características esta compuesto por la media y la varianza de los índices d_{IIF}, $\mathcal{P}_{\text{LF}_n}$, $\mathcal{P}_{\text{HF}_n}$, $\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}$ dentro de cada una de las 4 ventanas definidas. Además, se calcularon las diferencias entre la ventana de referencia y la ventana durante el DAP, asi como entre la referencia y la ventana posterior para cada uno de los índices. Para reducir la biovariabilidad de los índices de d_{IIF}, se normalizaron restandose el valor medio y dividiendo por la varianza del segmento de señal centrado en el inicio del DAP y de duración 5 minutos. Los índices espectrales se normalizaron respecto a la potencia total. Se extrajeron un total de 34 características.

3.4. Clasificador

Para separar entre los eventos DAP relacionado o no con episodios apnéicos (G_a y G_n) se empleó un análisis discriminante lineal (LD). Siendo $\mathbf{y_i} = [y_{1i}, y_{2i}, ..., y_{di}]$ un vector línea con d valores donde cada columna representa una característica del DAP i-esimo. Suponiendo que queremos asignar $\mathbf{y_i}$ a una clase k de las c clases posibles. El valor discriminante f_k para cada clase se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$f_k = \boldsymbol{\mu}_k \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y}_i^T - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_k \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu}_k^T + log(\pi_k) \qquad (4)$$

donde T representa la transpuesta y $\boldsymbol{\mu}_k$ es el vector fila obtenido de la media de todos los vectores del grupo de entrenamiento N_k pertenecientes a la clase k. Siendo N el número total de $\mathbf{y_i}$ en el conjunto de entrenamiento, $\boldsymbol{\mu}_k$ se obtiene mediante:

$$\boldsymbol{\mu}_k = \frac{1}{N_k} \sum_{i=1}^{N_k} \mathbf{y}_{ik} \qquad (5)$$

En un clasificador LD, $\boldsymbol{\Sigma}$ representa la covarianza conjunta y se calcula como:

$$\boldsymbol{\Sigma} = \frac{1}{N-c} \sum_{k=1}^{c} \sum_{i=1}^{N_k} (\mathbf{y}_{ik} - \boldsymbol{\mu}_k)^T (\mathbf{x}_{ik} - \boldsymbol{\mu}_k) \qquad (6)$$

π_k representa la probabilidad a priori de que $\boldsymbol{y_i}$ pertenezca a la clase k y se calcula como:

$$\pi_k = \frac{N_k}{N} \qquad (7)$$

Finalmente $\boldsymbol{y}_i$ es asignado a la clase, k, con mayor f_k.

3.5. Selección de características

Para entrenar el clasificador se extrajeron 268 eventos DAP que fueron clasificados en 2 grupos: DAPs apnéicos (Ga) y DAPs no apnéicos (Gn) en base a las características fisiológicas de las apnéas. Los eventos DAP se consideraron pertenecientes a Ga cuando había descensos mayores del 3 % en SaO_2 o descensos del flujo respiratorio mayores del 50 % respecto a la línea de base con una duración mínima de 5 s y pertenecientes a Gn cuando el DAP no presentaba ni reducción en el flujo respiratorio ni desaturaciones. En la Tabla 1 se presenta un resumen de la clasificación. Para la selección de características se empleó un método wrap, consistente en seleccionar las características en base a las prestaciones del clasificador. Las características se van añadiendo gradualmente y se escoge aquella que proporciona la mayor precisión del clasificador en combinación con las características seleccionadas previamente.

Diagnóstico Clínico	Grupos DAP		Total
	Ga	Gn	
Normal	41	107	148
Patológico	98	22	120
Total	139	129	268

Tabla 1. *Clasificación de eventos DAP*

3.6. Estudio Clínico

Se realizó un estudio clínico para evaluar la mejora de incorporar información de la HRV en el diagnóstico del SAOS basado en la PPG. Los registros PSG de la noche completa se dividieron en fragmentos de 1 hora de duración. Estos fragmentos se clasificaron como control, dudoso o patológico en función de las desaturaciones de SaO_2, siendo ésta la referencia para evaluar la precisión del clasificador para fragmentos de 1 hora. Para ello se definió una línea de base β, correspondiente a la moda de la señal SaO_2 de la noche completa. En todos los regitros $\beta \geq 97\,\%$ y la probabilidad del valor de la moda en el registro fue mayor de 0.3 con una resolución en la señal del 1 %. Se calculó el tiempo dentro del fragmento en que la señal SaO_2 se encontraba por debajo de $\beta - 3\,\%$, $t_{\beta-3}$. Los fragmentos PSG se clasificaron segun el criterio siguiente:

$$\begin{array}{cc} t_{\beta-3} < 0{,}9 \text{ minutos} & \text{control} \\ 0{,}9 \text{ minutos} < t_{\beta-3} < 3 \text{ minutos} & \text{dudoso} \\ t_{\beta-3} > 3 \text{ minutos} & \text{patológico} \end{array} \qquad (8)$$

Esto supone un mínimo de un $5\,\%$ del tiempo con evidente desaturación de oxígeno para ser considerado patológico, lo que corresponde con un nivel severo de SAOS de 18 apnéas de 10 s por hora. Para el grupo de control el umbral corresponde a 5 apnéas por hora. En la Tabla 2 se muestra la clasificación de los fragmentos PSG.

Diagnóstico clínico	# sujetos	# fragmentos	Clasificación fragmentos PSG		
			# normal	# dudoso	# patológico
Normal	10	46	42	4	0
Patológico	11	59	28	20	11
Total	21	105	70	24	11

Tabla 2. *Clasificación fragmentos PSG*

Ahora el objetivo es clasificar estos fragmentos de una hora en función del número de DAPs por hora. Esta clasificación se realizó en base a dos índices, a partir de los DAP detectados con el método descrito en la sección 3.1, r_{DAP}, y considerando únicamente aquellos DAPs clasificados como apnéicos con la metodología presentada en 3.4, r^a_{DAP}.

Se calcularon las curvas ROC para ambos índices y se establecieron los umbrales óptimos en términos de máxima sensibilidad Se y especificidad Sp. Además se realizó un análisis estadístico no paramétrico de Wilcoxon de ambos índices para evaluar su poder discriminante entre grupos.

Puesto que finalmente estamos interesados en tener una clasificación de los pacientes, se definió un umbral de decisión para establecer cuando un paciente, con un número determinado de fragmentos patológicos de 1 hora , se considera patológico. Para ello se analizó el porcentage de tiempo de fragmentos patológicos con respecto al total en

función de r_{DAP} y r^a_{DAP}. El umbral se seleccionó para maximizar Se y Sp. Seis pacientes de los 21 se excluyeron en este análisis ya que la duración de las señales de ECG y PPG de aceptable calidad era menor de 4 horas. De los 15 restantes 8 pertenecían a pacientes SAOS y 7 a normales.

4. Resultados

Las características consideradas como mejores para la clasificación por el método wrap fueron: la media de HF normalizada en la ventana global ($\overline{\mathcal{P}}^{w_g}_{\text{HF}_n}$), la media del ratio LF/HF en la ventana global ($\overline{\mathcal{R}}^{w_g}_{\text{LF/HF}}$), la varianza de la señal d_{IIF} durante el DAP ($\sigma_{d^{w_d}_{\text{IIF}_n}}$) y la diferencia entre la media de d_{IIF} en la ventana de referencia con respecto a la ventana durante DAP ($\Delta\overline{d}_{\text{IIF}_n}{}^{w_r - w_d}$). En la Tabla 3 se muestran los resultados de la clasificación de los fragmentos PSG y de los sujetos. La inclusión de información HRV mejora la clasificación de los fragmentos de 1 hora en $12{,}3\,\%$ con valores de $Se = 72{,}7\,\%$ y $Sp = 80\,\%$. Además el análisis estadístico de Wilcoxon muestra un mayor poder discriminante entre patológicos y normales para r^a_{DAP} ($p = 0{,}0061$) que para r_{DAP} ($p = 0{,}0225$).

	Clasificación fragmentos PSG			Clasificación de sujetos		
Indice	Se (%)	Sp (%)	Precisión(%)	Se (%)	Sp (%)	Precisión (%)
r_{DAP}	81.8	64.3	66.7	75	71.4	73.3
r^a_{DAP}	72.7	80	79	87.5	71.4	80

Tabla 3. *Resultados de la clasificación*

En la Figura 2 se ven las curvas ROC que demuestran la ventaja de incluir información de HRV. En cuanto a la clasificación de sujetos, la mejora de precisión es de $6{,}7\,\%$ obteniendo valores de $Se = 87{,}5\,\%$ y $Sp = 71{,}4\,\%$.

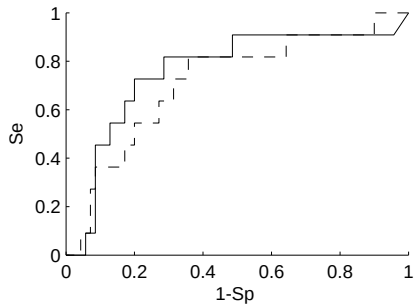

Figura 2. *Curvas ROC para r_{DAP} (línea punteada) y r^a_{DAP} (línea continua).*

5. Discusión y conclusiones

La señal PPG contiene información relacionada con el sistema cardiovascular asi como de la concentración de gases en la sangre. Esta señal presenta interesantes características que se pueden usar en la detección de episodios apnéicos. Sin embargo su elevada sensibilidad podría producir falsas detecciones y sobrestimar el número de apnéas. Generalmente, en la mayoría de estudios la PPG ha sido relacionada con la función cardíaca, dando como resultado una medida del Pulse Transition Time (PTT). PTT da una medida cuantitativa del tiempo que necesita la onda de pulso para viajar de una arteria a otra. Las apnéas producen un descenso en la PTT puesto que la activación simpática aumenta el ritmo cardíaco y la vasoconstricción, lo que provoca una aceleración de la onda de pulso. Sin embargo, otros eventos fisiológicos como la respiración lenta y las inspiraciones profundas [12] tambien producen variaciones en la PTT que pueden confundirse con activaciones simpáticas. El ritmo cardíaco aporta información relevante tanto en el dominio temporal como en el frecuencial para discriminar entre variaciones cardiovasculares leves y severas, como las que se producen en eventos apnéicos. Sin embargo los parámetros espectrales pierden sensibilidad en la discriminación de las apnéas cuando se emplean de forma aislada ya que no hay una exploración de los posibles eventos apnéicos como el que proporciona la detección de eventos DAP.

En conclusión, el análisis de la HRV mejora la utilidad diagnóstica de la PPG en los desordenes del sueño, de forma que la combinación de DAP y HRV podría ser una alternativa a las pruebas de cribado del SAOS con la ventaja de ser más simple y económica que la PSG. No obstante, son necesarios estudios más extensos para corroborar el potencial de la señal PPG junto con el análisis de la HRV en el diagnóstico de desordenes del sueño.

Referencias

[1] American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, vol. 109, pp. 704-712, 2002.

[2] T. Young, P. E. Peppard, D. J. Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, pp. 1217-1239, 2002.

[3] C. Guilleminault, A. Tilkian, W. C. Dement. The sleep apnea syndromes. *Annual Review of Medicine*, vol. 27, pp. 465-484, 1976.

[4] E. Gil, J. M. Vergara, P. Laguna. Detection of decreases in the amplitude fluctuation of pulse photoplethysmography signal as indication of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Biomed. Signal Process. Control*, 2008.

[5] J. Allen. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.*, vol. 28, 2007.

[6] M. O. Mendez, E. Gil, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, P. Laguna. Relationship among envelope fluctuations in PPG, HRV and apnea. *5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, 2008.

[7] American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 153, pp. 866-878, 1996.

[8] D. Mortara. Digital filters for ecg signals. *IEEE Computer Society Press*, 1977, pp. 511-514.

[9] J. P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, P. Laguna. A wavelet-based ecg delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, no. 4, pp. 570-581, 2004.

[10] J. Mateo, P. Laguna. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, no. 3, pp. 334-343, 2003.

[11] D. Pitson, A. Sandell, R. van den Hout, J. Stradling. Use of the pulse time as a measure of inspiratoy effort in patients with obstructive sleep apnea. *Eur. Respir. J.*, vol. 8, pp. 1669-1674, 1995. vol. 22, pp. 425-432, 2001.

[12] J. Allen, A. Murray. Age-realted changes in peripheral pulse timing characteristics at the ears, thumbs and toes. *Journal of Human Hypertension*, vol. 16, pp. 711-717, 2002.