

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



**Análisis multimodal de las señales
fotopletismográfica de pulso y
electrocardiográfica para el diagnóstico
del síndrome de apnea obstructiva
durante el sueño en niños**

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA: Ingeniería Biomédica

AUTOR: Eduardo Gil Herrando

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, GTC
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, I3A

DIRECTOR: Pablo Laguna Lasaosa

ZARAGOZA, 2009

*No sueñes tu vida,
vive tu sueño.
M. Gandhi.*

*A mis padres.
A Maria.*

Agradecimientos

Esta tesis doctoral, titulada “Análisis multimodal de las señales fotopletimográfica de pulso y electrocardiográfica para el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño en niños”, se ha desarrollado en el marco de los siguientes proyectos de investigación, subvencionados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT), por la Diputación General de Aragón (DGA) y por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII):

- “Las tecnologías de la información y las comunicaciones en el análisis espacio temporal del ECG multicanal. Mejora de la robustez de los índices clínicos de riesgo cardiaco y servicios de acceso a la información” (MCYT Ref. TIC2001-2167-C02-02), 2001.
- “Tratamiento de señal en el análisis del ECG y polisomnografía: Procesado orientado por el modelado fisiológico” (CICYT Ref. TEC2004-05263-C02-02/TCM), 2004.
- “Grupo de tecnologías de las comunicaciones GTC, Grupo consolidado de investigación, reconocido por la Diputación General de Aragón” (T30), 2005–2007.
- “CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina” (ISCIII Ref. CB06/01/0062), 2006.
- “Análisis multimodal-multicanal e interpretación fisiológico-diagnóstica de señales biomédicas del sistema cardiovascular, respiratorio, autonómico y del sueño: variabilidad dinámica e interacciones” (CICYT Ref. TEC2007-68076-C02-02/TCM), 2007.

Para el desarrollo de esta tesis doctoral se ha contado con la colaboración de distintos hospitales y universidades. En concreto, gracias a la colaboración con el Hospital Infantil “Miguel Servet” (Zaragoza) se ha dispuesto de las bases de datos necesarias para evaluar los algoritmos desarrollados y realizar los estudios clínicos que se presentan en la tesis. La colaboración con el Politécnico de Milán (Milán, Italia) y el Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, Estados Unidos) ha posibilitado dos estancias de investigación, una de cinco meses de duración en el Departamento de Bioingeniería del Politécnico de Milán (financiada por la CAI a través del Programa Europa) y otra de un mes de duración en el Laboratory for Computational Physiology del Massachusetts Institute of Technology (financiada por la Universidad de Zaragoza a través del programa de movilidad de investigadores), fundamentales para el desarrollo de esta tesis.

Quiero expresar mi agradecimiento a las personas que han formado parte de mi día a día durante la realización de la tesis y que, de una forma u otra, han influido en la misma. Estoy seguro de que sin ellos el resultado no hubiera sido el mismo.

En primer lugar mi agradecimiento a Pablo Laguna, director de esta tesis. Gracias tanto por tu valía profesional como por tu valía personal. No cabe duda de que gran parte de esta tesis se debe a tu buen hacer, incansable trabajo y tu gran formación científica. Pero también una parte importante de mi desarrollo personal y profesional durante estos años se deben al trato que hemos mantenido y como cuidas y valoras a las personas. Gracias por tu claridad y sinceridad, tu confianza y por empujarme a ir dando pasos cuando a mi más me costaba.

A José María Vergara, por su inestimable aportación en la parte más clínica de esta tesis, por tus ánimos y por valorar mi trabajo.

A todas las personas del Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones y en especial a todos los miembros del Grupo Bio, a los compañeros de carrera, de docencia y de despacho. Por todos los momentos compartidos, las charlas, los cafés para desconectar o seguir hablando de trabajo, porque siempre que he necesitado algo todo han sido facilidades y se respira un gran ambiente de trabajo y compañerismo.

También quiero agradecer a todas las personas que he conocido durante las estancias de investigación que he realizado en el transcurso de esta tesis, por la acogida que me habéis dispensado, en especial a Martin y los que me han acogido en sus casas.

Por último y muy especialmente, mi agradecimiento a toda mi familia. Sobre todo a mis padres Pedro Julián y Pili por todos los esfuerzos que habéis hecho para que yo pudiera tener la formación que me ha permitido realizar esta tesis y por respetar todas mis decisiones pese a que no siempre las compartierais. Gracias mamá y papá por ser un ejemplo de esfuerzo y sacrificio constante. A mi hermano Javi, por estar ahí y porque seguiremos estando juntos. A Maria, por tu amor, cariño y comprensión, por estar junto a mi sufriendo y disfrutando todos los días, por tu apoyo y ánimos constantes, por convencerme de que al final las cosas saldrían bien, aunque ni siquiera supieras como.

Resumen

En esta tesis doctoral se aborda un estudio multimodal de las señales fotopletimográfica de pulso (PPG) y electrocardiográfica (ECG) y de medidas fisiológicas derivadas de las mismas como son la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) y el tiempo de tránsito del pulso (PTT) para ayudar al diagnóstico de trastornos del sueño en niños mediante el análisis de la actividad del sistema nervioso autónomo (ANS). El objetivo fundamental consiste en estudiar la relación existente entre estas señales y las apneas del sueño para así poder definir nuevos índices clínicos que ayuden al diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (OSAS) mediante una técnica más económica y menos compleja que el método de diagnóstico de referencia.

En primer lugar se ha estudiado la relación entre las apneas del sueño y los eventos de descenso de la amplitud de las oscilaciones de la señal PPG (DAP). Nuestra hipótesis es que los DAP tienen una relación directa con los microdespertares producidos a causa de una apnea mediante la activación del sistema simpático. De manera que una detección automática de los eventos DAP puede servir para cuantificar indirectamente las apneas del sueño. Para ello se han desarrollado un detector de eventos DAP basado en la detección de atenuaciones de la envolvente de la señal PPG mediante un umbral adaptativo, que además incorpora un detector de artefactos, y un detector de apneas a partir de señales respiratorias donde se detectan los ceses en el flujo respiratorio y si están asociados a desaturaciones de oxígeno. Después se han determinado los valores óptimos de los diferentes parámetros de los detectores y se han evaluado mediante señales simuladas y bases de datos de registros reales. A continuación, se ha realizado un estudio que analiza la relación entre eventos DAP y apneas y se ha estudiado el efecto de la duración de los segmentos de la PSG de cara a la clasificación. También se ha analizado la capacidad diagnóstica del índice derivado de la PPG mediante un estudio clínico en la base de datos MSDBII, compuesta de señales PSG reales de niños registradas en el Hospital Infantil “Miguel Servet” (Zaragoza). Los resultados obtenidos muestran que existe una relación entre los DAP y las apneas de forma que se verifica nuestra hipótesis y por tanto se ha demostrado que los DAP aportan una importante información para el diagnóstico del OSAS.

No obstante, debido a que no todos los eventos DAP se encuentran relacionados con las apneas, se ha abordado el análisis de la HRV durante eventos DAP como un criterio alternativo para discriminar los DAP asociados a apnea de los no asociados a apnea. Dado

que la señal HRV durante las apneas es claramente no estacionaria, se han empleado métodos específicos (tiempo-frecuencia) para el análisis frecuencial de esta señal.

Se han definido un conjunto de índices, tanto temporales como frecuenciales, derivados de la HRV, y mediante un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis se han estudiado las variaciones del ANS durante los DAP y la utilidad de los índices definidos para discriminar los DAP apnéicos de los no apnéicos. Mediante un análisis lineal discriminante basado en estos índices los eventos DAP se han clasificado en apnéicos y no apnéicos. También se ha realizado un estudio clínico sobre la base de datos MSDBII para evaluar del valor diagnóstico del índice derivado de la PPG y la HRV. Los resultados obtenidos muestran que se produce un incremento simpático durante el DAP y que la HRV permite diferenciar entre DAP apnéicos y no apnéicos lo que mejora las prestaciones del método diagnóstico.

La señal PPG ha sido relacionada directamente con la actividad cardiaca, dando como resultado la señal tiempo de tránsito del pulso PTT. Se ha abordado el análisis de la variabilidad de la PTT (PTTV), que suponemos refleja principalmente la actividad simpática, durante los eventos DAP como otra posible alternativa para discriminar los eventos DAP apnéicos de los no apnéicos.

Se ha realizado un estudio análogo al presentado para la HRV. En primer lugar se ha obtenido la señal PTT como la diferencia temporal entre el pico de la onda R en el ECG y el 50 % del valor máximo de la forma del pulso de la PPG asociado. Para el análisis frecuencial de la PTTV se han empleado técnicas tiempo-frecuencia dada la no estacionariedad de la señal. A partir de la PTTV se han definido un conjunto de índices, tanto temporales como frecuenciales, y se han estudiado las variaciones del ANS durante los DAP y la utilidad de los índices definidos para discriminar los DAP apnéicos de los no apnéicos mediante un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis. Los eventos DAP se han clasificado en apnéicos y no apnéicos usando un análisis lineal discriminante basado en estos índices. También se ha realizado un estudio clínico sobre la base de datos MSDBII para evaluar del valor diagnóstico del índice derivado de la PPG y la PTTV. Los resultados obtenidos muestran que el incremento en la actividad simpática que se produce durante un DAP es más evidente en la PTTV que en la HRV. Además el incluir información del ANS en el método diagnóstico mejora los resultados. Cuando esta información se obtiene a partir de la PTTV los resultados son muy similares a cuando se obtiene de la HRV, aunque el diagnóstico es más robusto y menos dependiente de los parámetros del detector en el caso de la PTTV.

Abstract

A multimodal study of pulse photoplethysmography (PPG) and electrocardiogram (ECG) signals and physiological measures derived from them as heart rate variability (HRV) and pulse transit time (PTT) has been tackled in this PhD thesis to help sleep disorders diagnosis in children by means of the autonomic nervous system (ANS) activity analysis. The main goal consists of studying the existing relationship between these signals and sleep apnea to define new clinical indexes to help obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) diagnosis using a more economical and less complex technique than the gold standard diagnostic method.

First of all, the relationship between sleep apnea and decreases in the amplitude fluctuations of PPG (DAP) events has been studied. Our hypothesis is that DAP events are directly related to arousals as a consequence of an apnea by means of a sympathetic system activation. In this way, an automatic detection of DAP events might be useful in indirectly quantifying sleep apnea. A DAP events detector, based on detecting the envelope reduction of the PPG by means of an adaptive threshold, which also includes an artifact detector, and an apnea detector from respiratory signals, where respiratory flow cessation and its association with oxygen desaturation are detected, have been developed for this study. Afterwards, optimum values of detectors' parameters have been determined and evaluated using simulated signals and data bases of real registers. Next, a study has been carried out to analyze the relationship between DAP events and apneas and the effect of polysomnographic segments length for classifying has been studied. The diagnostic performance of the index derived from PPG has been analyzed by means of a clinical study over the MSDBII database, which is composed of polysomnographic real signals of children recorded in the Children Hospital "Miguel Servet" (Zaragoza). The obtained results show that a relationship between DAP and apnea exists verifying our hypothesis and therefore it has been proved that DAP events provide important information for OSAS diagnosis.

Nevertheless, since not all DAP events are associated with an apnea, a HRV analysis during DAP events has been tackled as an alternative criteria for discriminating between DAP events associated with apnea and those without that association. As HRV signal during apnea is clearly non stationary, time-frequency specific methods have been used for the frequency analysis of the signal.

A set of both temporal and frequencial indexes derived from HRV have been defined. ANS variations during DAP and the performance of these indexes to discriminate between

apneic and non apneic DAP events have been studied by means of two Kruskal-Wallis non parametric statistical test. DAP events have been classified as apneic or non apneic by a linear discriminant analysis based on these indexes. The diagnostic performance of the index derived from PPG and HRV has been analyzed by means of a clinical study over the MSDBII database. The obtained results show that an increase in sympathetic activity occurs during DAP events and that HRV makes discrimination between apneic and non apneic DAP events possible, which improves the diagnostic method performance.

PPG signal has been directly related to the cardiac function, giving as a result the pulse transit time (PTT) signal. PTT variability (PTTV), which is supposed to mainly reflect sympathetic activity, analysis during DAP events has been carried out as another alternative criteria to discriminate between apneic and non apneic DAP events.

A study, similar to the analysis of HRV, has been carried out. First of all, PTT signal has been obtained as the time interval between the peak of R wave in ECG and the 50% peak value of the associated PPG wave. Time-frequency techniques have been used for PTTV frequencial analysis because this signal is non stationary.

A set of both temporal and frequencial indexes derived from PTTV has been defined. ANS variations during DAP and the performance of these indexes to discriminate between apneic and non apneic DAP events have been studied by means of two Kruskal-Wallis non parametric statistical test. DAP events have been classified as apneic or non apneic by a linear discriminant analysis based on these indexes. The diagnostic performance of the index derived from PPG and PTTV has been analyzed by means of a clinical study over the MSDBII database. The obtained results show that PTTV reflects sympathetic changes more clearly than HRV. In addition, including information of ANS improves the performance of the diagnostic method. Results are very similar when this information is derived from PTTV or from HRV, although the diagnosis is more robust and less dependent on the detector's parameters in case of PTTV.

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Antecedentes y motivación	1
1.2	El ciclo de vigilia y sueño	2
1.2.1	La vigilia	3
1.2.2	El sueño	3
1.3	Síndrome de Apnea Obstructiva durante el Sueño	7
1.3.1	Etiología	7
1.3.2	Consecuencias	9
1.3.3	OSAS infantil	10
1.3.4	Diagnóstico. La polisomnografía	11
1.3.5	Tratamiento	20
1.3.6	Otros trastornos del sueño	23
1.4	Señales derivadas de técnicas fotopletimográficas	23
1.4.1	Consideraciones ópticas de la PPG	27
1.4.2	Adquisición de la señal PPG	28
1.4.3	Caracterización de la señal PPG	30
1.4.4	La señal tonometría arterial periférica	31
1.4.5	Aplicaciones clínicas	35
1.5	La señal electrocardiográfica	39
1.5.1	Origen fisiológico	39
1.5.2	Adquisición de la señal ECG	40
1.5.3	Caracterización de la señal ECG	44
1.5.4	La variabilidad del ritmo cardiaco	47
1.5.5	Aplicaciones clínicas	51
1.6	La señal tiempo de tránsito del pulso	52
1.6.1	Principios físicos	53
1.6.2	Caracterización de la señal PTT	54
1.6.3	Aplicaciones clínicas	56
1.7	Objetivos y alcance de la tesis	58
1.8	Organización de la tesis	59

2	Bases de datos	63
2.1	Introducción	63
2.2	Simulación de señales PPG	63
2.3	Bases de datos de polisomnografía en niños	65
2.3.1	Equipos para la adquisición de registros polisomnográficos	65
2.3.2	Registros polisomnográficos	69
2.3.3	Bases de datos	70
2.4	Base de datos de polisomnografía en adultos	72
2.5	Conclusiones	73
3	Detección de apneas a partir de eventos de disminución de la amplitud de las oscilaciones de la PPG	75
3.1	Introducción	75
3.2	Detectores	77
3.2.1	Detector de eventos DAP	77
3.2.2	Detector de apneas	84
3.3	Evaluación y caracterización de los detectores	89
3.3.1	Detector de eventos DAP	91
3.3.2	Detector de apneas	93
3.4	Estudios clínicos	97
3.4.1	Relación entre DAP y apneas	97
3.4.2	Valor diagnóstico de los eventos DAP	99
3.4.3	Resultados y discusión	101
3.5	Conclusiones	107
4	Análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante los eventos DAP para mejorar las prestaciones del método diagnóstico	111
4.1	Introducción	111
4.2	Métodos de análisis tiempo-frecuencia	113
4.2.1	El espectrograma	114
4.2.2	La distribución de Wigner-Ville y la clase de Cohen	115
4.2.3	La distribución pseudo Wigner-Ville suavizada discreta de señales discretas	118
4.2.4	Modelo autorregresivo variante en el tiempo	120
4.3	Análisis de la HRV	120
4.3.1	Preprocesado del ECG	120
4.3.2	Detección de los latidos	124
4.3.3	Representación de la señal de ritmo cardiaco	131
4.3.4	Análisis frecuencial de la HRV	137
4.4	Análisis estadístico de la HRV durante eventos DAP	143
4.4.1	Agrupación de eventos DAP en función de los marcadores apnéicos	143
4.4.2	Conjunto de índices	143

4.4.3	Test estadísticos	146
4.5	Análisis discriminante	147
4.5.1	Selección de características	147
4.5.2	Clasificación	150
4.6	Estudio clínico	153
4.7	Resultados	154
4.7.1	Análisis estadístico	154
4.7.2	Análisis discriminante	157
4.7.3	Estudio clínico	157
4.8	Discusión	157
4.9	Conclusiones	161
5	Análisis de la variabilidad del tiempo de tránsito del pulso durante los eventos DAP para mejorar las prestaciones del método diagnóstico	165
5.1	Introducción	165
5.2	Análisis de la PTTV	168
5.2.1	Obtención de la PTTV	169
5.2.2	Análisis frecuencial de la PTTV	172
5.3	Análisis estadístico de la PTTV durante eventos DAP	174
5.3.1	Agrupación de eventos DAP en función de los marcadores apnéicos .	174
5.3.2	Conjunto de índices	176
5.3.3	Test estadísticos	177
5.4	Análisis discriminante	177
5.4.1	Selección de características	178
5.4.2	Clasificación	178
5.5	Estudio clínico	178
5.6	Resultados	179
5.6.1	Análisis estadístico	179
5.6.2	Análisis discriminante	181
5.6.3	Estudio clínico	181
5.7	Discusión	183
5.8	Conclusiones	188
6	Conclusiones y extensiones futuras	191
6.1	Conclusiones	191
6.2	Extensiones futuras	197
	Contribuciones científicas	201

Índice de figuras

1.1	Evolución temporal característica de las distintas etapas del sueño durante una noche, en tres momentos de la vida diferentes: a) infancia, b) madurez y c) vejez. El sueño paradójico o sueño REM se representa con la línea más gruesa, en el sueño LS se detallan sus cuatro estadios.	5
1.2	Tiempo de vigilia, sueño lento y paradójico a lo largo de la vida de un ser humano.	6
1.3	Colapso de la vía aérea superior.	8
1.4	Fragmento de 45 segundos de un registro polismonográfico. Aquellas señales que aparecen sin unidades corresponden a unidades arbitrarias del equipo de medida.	13
1.5	Ejemplo de apnea obstructiva.	14
1.6	Ejemplo de apnea central.	15
1.7	Propiedades ópticas de la oxihemoglobina (HbO_2) y la hemoglobina reducida (Hb). En torno a los 805 nm los coeficientes de absorción de ambas formas de hemoglobina coinciden (longitud de onda isobéctica), mientras que su diferencia es máxima en torno a los 660 nm.	29
1.8	Etapas electrónicas de un sistema típico de medida de la PPG (reproducido de [96]). (a) Etapa de amplificador de transimpedancia que convierte la intensidad lumínica recibida en el fotodiodo (PD) en una tensión de salida ($V=IxR$). (b) Etapas fundamentales del sistema de medida de la PPG.	30
1.9	Componentes de la señal PPG.	31
1.10	Morfologías del pulso PPG en dos sujetos (reproducido de [102]).	32
1.11	Ejemplos de artefactos de la señal PPG (reproducido de [96]). Todos los casos corresponden a 1 minuto de la señal PPG registrada en el dedo índice en donde las zonas artefactas se han marcado con una línea horizontal. (a) Episodio de movimiento brusco o tirón del cable del dispositivo PPG de 15 segundos de duración. (b) Temblor de la mano o el dedo. (c) Un ataque de tos. (d) Cambio acusado en el patrón respiratorio.	33
1.12	Diagrama del dispositivo de adquisición de la señal PAT (reproducido de [45]).	34
1.13	Sistema de registro ambulatorio Watch-PAT (reproducido de [51]).	35
1.14	Esquema de un corazón humano.	40
1.15	Potencial de acción de diferentes células del corazón (reproducido de [127]). Se representa también el potencial medido sobre la superficie del cuerpo.	41

1.16	Derivaciones bipolares del triángulo de Einthoven (reproducido de [132]).	43
1.17	Derivaciones precordiales (reproducido de [132]).	43
1.18	Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes (reproducido de [127]). . .	45
1.19	Espectro del ECG y sus componentes (reproducido de [127]).	46
1.20	Densidad espectral de potencia (PSD, <i>power spectral density</i>) de la HRV en condiciones de reposo en posición horizontal (izquierda) y vertical (derecha).	50
1.21	PTT definida como el tiempo entre el pico de la onda R del ECG y la llegada de la onda de pulso al punto de la periferia elegido, normalmente medido como el 25 % o 50 % de la amplitud del pico de la onda de la PPG correspondiente (reproducido de [155]). Este conveniente y convencional método de medida incluye el periodo de pre-eyección indicado por la zona sombreada.	55
2.1	Patrón empleado para la simulación de señales PPG.	64
2.2	Definición de eventos DAP y pDAP en señales simuladas.	65
2.3	Esquema del sistema de adquisición de registros polisomnográficos.	66
2.4	Polígrafo digital EGP800.	66
2.5	Pantalla de ejemplo del programa ‘XGP Lab’.	68
3.1	Relaciones existentes en la hipótesis de trabajo.	76
3.2	Esquema de los diferentes bloques del Capítulo 3.	77
3.3	Esquema del detector DAP.	78
3.4	Ejemplo de los valores de los parámetros Hjorth con señales de simulación sinusoidales.	79
3.5	Señal PPG, $x_{p_{DC}}(n)$, sin artefactos (a) y su densidad espectral de potencia (b). Ejemplo de artefacto $x_{p_{DC}}(n)$ en (c) con su densidad espectral de potencia en (d). Parámetros Hjorth, $\mathcal{H}_1(n)$ en (e) y $\mathcal{H}_2(n)$ en (f), en una señal real (línea continua) y los umbrales (línea punteada) a lo largo de una noche.	81
3.6	Ejemplo del proceso de fusión de artefactos consecutivos. Las múltiples zona artefactadas, indicadas por los pulsos positivos, se fusionan en una única anotación, región sombreada.	82
3.7	Efecto del filtrado paso bajo en la estimación de la envolvente de la señal PPG mediante la transformada de Hilbert. En a) se muestran $x_{p_{DC}}(n)$ (línea fina) y $s(n)$ (línea gruesa), en b) $x_{p_{DC}}(n)$ (línea fina) y $x_{E_H}(n)$ (línea gruesa), en c), d) y e) las densidades espectrales de potencia de $x_{p_{DC}}(n)$, $s(n)$ y $x_{E_H}(n)$, respectivamente.	83
3.8	Ejemplo de detección de un evento DAP. $x_{p_{DC}}(n)$ (línea continua), $x_{E_{RMS}}(n)$ (línea discontinua) y $\zeta(n)$ (línea punteada discontinua).	85
3.9	Esquema del detector de apneas.	86
3.10	Ejemplo de detección de dos eventos RFR. $x_f(n)$ (línea continua), $\sigma_{x_f}(n)$ (línea discontinua) y $\varphi(n)$ (línea punteada discontinua).	87
3.11	Ejemplo de eventos de desaturación. Los mínimos se indican con círculos y los máximos con triángulos.	89
3.12	Curva ROC obtenida en función de la distancia máxima para la fusión de artefactos.	92

3.13	Curvas ROC para el detector de artefactos obtenidas en función de η_1^l	92
3.14	Curvas ROC para el detector DAP obtenidas en función de L_p	94
3.15	Ejemplo de funcionamiento del detector DAP sobre una señal PPG real de 1 hora, los eventos DAP se muestran en color rojo, mientras que los artefactos aparecen en azul.	94
3.16	Curvas ROC para el detector RFR obtenidas en función de N_f	95
3.17	Ejemplo de funcionamiento del detector RFR sobre una señal flujo respiratorio real de media hora. Los eventos anotados manualmente se muestran con una línea fina, mientras que las detecciones se muestran con una línea gruesa.	96
3.18	Definición de pares de ventanas en torno a las apneas.	98
3.19	Ejemplo de análisis. $x_f(n)$ en (a), donde las marcas indican las apneas detectadas; $x_{\text{SaO}_2}(n)$ en (b); $x_{\text{PPG}}(n)$ en (c), donde las marcas indican los DAP detectados. . .	99
3.20	Ejemplo de relación entre eventos DAP y apneas correspondiente a 20 minutos de señales polisomnográficas reales.	104
3.21	p valor obtenido por los índices r_{DAP}^x para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos.	105
3.22	p valor obtenido por los índices r_{DAP}^x para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos.	105
3.23	Curvas ROC para r_{DAP} . El marcador muestra el punto donde se presentan los resultados.	107
4.1	Relaciones existentes en la hipótesis de trabajo.	112
4.2	Esquema del procesado de la HRV.	121
4.3	Ejemplo de supresión de la línea de base de la señal ECG. En (a) se muestra la señal ECG original y en gris la estimación de la línea de base, en (b) la señal ECG después de la corrección de la línea de base.	122
4.4	Ejemplo de filtrado no lineal para la supresión de la interferencia de la red eléctrica. En (a) se muestra la señal ECG a la entrada del filtro una vez corregida la línea de base, en (b) la señal ECG a la salida del filtro.	125
4.5	Esquemas de implementación de la DWT (rejilla diádica).	127
4.6	Prototipo wavelet.	127
4.7	Respuesta frecuencial de la DWT para las escalas $a = 2^m$, $m = 1, 2, \dots, 5$ ($F_m = 500$ Hz y $F = \omega/2\pi F_m$, con F en Hz y ω en radianes).	128
4.8	Ejemplo de un segmento ECG, $y(k)$, y sus respectivas transformaciones wavelet $W_{2^m}^y(k)$, para las escalas $a = 2^m _{m=1, \dots, 5}$. Las líneas punteadas verticales muestran los límites del complejo QRS y las ondas P y T.	129
4.9	Ejemplo de funcionamiento del detector QRS bajo diferentes condiciones (reproducido de [207]): (a) artefactos de movimiento; (b) ruido muscular; (c) cambios en la línea de base; (d) cambios en la morfología. En cada panel se muestra los complejos QRS detectados (líneas verticales), la señal ECG y las cuatro primeras escalas de su transformada wavelet.	130

- 4.10 Ejemplo de latidos ectópicos de diferentes orígenes (reproducido de [127]). En (a) latido prematuro supraventricular con una pequeña onda P negativa (después del tercer latido sinusal). (b) Latido prematuro ventricular seguido de una pausa compensatoria. 132
- 4.11 Ejemplo de corrección de latidos anómalos (reproducido de [219]). En cada panel superior se muestra el intervalo ECG y el código de cada latido (N normal, V ventricular, S supraventricular). Los paneles inferiores muestran el ritmo cardiaco obtenido con los latidos originales y tras la corrección. 134
- 4.12 Ejemplo de corrección de latidos anómalos. En (a) se ha simulado una señal de ritmo cardiaco sinusal. En (b) se muestra la señal de ritmo cardiaco que se obtiene tras añadir anomalías en los segundos 18, 30, 50 y 100 y en (c) la señal de ritmo cardiaco una vez corregidas las anomalías. 135
- 4.13 HRV durante un evento DAP real asociado a apnea. Señal PPG con un marcado evento DAP en (a). En (b) señal de flujo respiratorio con una apnea en torno al instante de referencia. Señal HRV en (c) y su SPWD en (d). 139
- 4.14 SPWD de la HRV durante un DAP asociado a apnea. 140
- 4.15 SPWD de una señal HRV simulada. 140
- 4.16 Potencia de la HRV en cada una de las bandas frecuenciales durante un DAP asociado a apnea. 142
- 4.17 Ejemplos de eventos DAP para cada uno de los grupos definidos. El inicio y fin del evento DAP (según el detector DAP) está marcado con líneas discontinuas. 144
- 4.18 $d_{\text{IFF}}(m)$ media \pm D.E. para eventos DAP apnéicos y no apnéicos. Ventanas de análisis (w_r referencia, w_d DAP, w_p posterior, w_g global). La línea punteada indica el inicio del DAP. 145
- 4.19 Ilustración gráfica del análisis discriminante de dos grupos. 148
- 4.20 Valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la HRV para cada ventana de análisis (w_r referencia, w_d durante el DAP, w_p posterior al DAP). De arriba abajo, ritmo cardiaco medio (\bar{d}_{IFF_n}), desviación estándar del ritmo cardiaco ($\sigma_{d_{\text{IFF}_n}}$), potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}}$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}}$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}}$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}}$. El * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las ventanas w_r y w_d y el § un $p < 0.05$ entre las ventanas w_d y w_p . 156
- 4.21 Curvas ROC para los índices $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ (línea continua) y r_{DAP} (línea discontinua). Los marcadores muestra los puntos donde se presentan los resultados. 158
- 5.1 Anatomía del control nervioso de la circulación (reproducido de [132]). Las líneas continuas muestran nervios simpáticos, mientras que la línea de puntos muestra un nervio vago que transporta las señales parasimpáticas hacia el corazón. También se muestra la innervación simpática de la circulación sistémica. 167
- 5.2 Relaciones existentes en la hipótesis de trabajo. 168

5.3 Esquema del procesado de la PTTV. 169

5.4 Ejemplo de obtención de la señal PTT. 171

5.5 PTTV durante un evento DAP real asociado a apnea. Señal PPG con un marcado evento DAP en (a). En (b) señal de flujo respiratorio con una apnea en torno al instante de referencia. Señal PTTV en (c) y su SPWD en (d). 173

5.6 Potencia de la PTTV en cada una de las bandas frecuenciales durante un DAP asociado a apnea. 175

5.7 $d_{PTT}(m)$ media \pm D.E. para eventos DAP apnéicos y no apnéicos. Ventanas de análisis (w_r referencia, w_d DAP, w_p posterior, w_g global). La línea punteada indica el inicio del DAP. 176

5.8 Valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la PTTV para cada ventana de análisis (w_r referencia, w_d durante el DAP, w_p posterior al DAP). De arriba abajo, tiempo de tránsito de pulso medio (\bar{d}_{PTTn}), desviación estándar del tiempo de tránsito de pulso ($\sigma_{d_{PTTn}}$), potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV}$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV}$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV}$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV}$. El * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las ventanas w_r y w_d y el § un $p < 0.05$ entre las ventanas w_d y w_p 182

5.9 Curvas ROC para los índices r_{DAP}^{PTTV} (línea continua), r_{DAP}^{HRV} (línea discontinua) y r_{DAP} (línea de puntos). Los marcadores muestran los puntos donde se presentan los resultados. 184

5.10 Valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la HRV (en azul) y PTTV (en rojo) para cada ventana de análisis (w_r referencia, w_d durante el DAP, w_p posterior al DAP). De arriba abajo, ritmo cardiaco medio y tiempo de tránsito de pulso medio (\bar{d}_{Xn}), desviación estándar del ritmo cardiaco y del tiempo de tránsito de pulso ($\sigma_{d_{Xn}}$), con $X \in \{HRV, PTT\}$, potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^Y$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^Y$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^Y$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^Y$, con $Y \in \{HRV, PTTV\}$. El * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las ventanas w_r y w_d y el § un $p < 0.05$ entre las ventanas w_d y w_p 186

Índice de cuadros

1.1	Disomnias, según la clasificación internacional de los trastornos del sueño [1].	24
1.2	Parasomnias, según la clasificación internacional de los trastornos del sueño [1].	25
1.3	Trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de otras especialidades médicas, según la clasificación internacional de los trastornos del sueño [1].	26
1.4	Trastornos del sueño propuestos, según la clasificación internacional de los trastornos del sueño [1].	27
1.5	Derivaciones estandarizadas a partir de las posiciones de los electrodos.	44
1.6	Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.	46
2.1	Características MSDBI	71
2.2	Características MSDBII	72
2.3	Características AEDBP	73
3.1	Evaluación del detector DAP con señales simuladas.	93
3.2	Clasificación de periodos polisomnográficos	101
3.3	Clasificación de periodos polisomnográficos de 1 hora	102
3.4	Resultados de la relación entre DAP y apnea	102
3.5	p valor obtenido por los índices r_{DAP}^X para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos.	103
3.6	Resultados de la clasificación	106
4.1	Número de eventos DAP en cada grupo	145
4.2	Resultados del análisis estadístico de Kruskal-Wallis para la discriminación entre grupos de cada uno de los índices. La primera fila es el p valor del test y las restantes muestran un número (o números) indicando que grupo (o grupos) presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo que define la fila.	155
4.3	Resultados de la clasificación	157

5.1	Resultados del análisis estadístico de Kruskal-Wallis para la discriminación entre grupos de cada uno de los índices. La primera fila es el p valor del test y las restantes muestran un número (o números) indicando que grupo (o grupos) presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo que define la fila.	180
5.2	Promedio de la variación porcentual de los índices frecuenciales de la HRV y PTTV durante el DAP para cada uno de los grupos y para el total de los eventos DAP, G_T	181
5.3	Resultados de la clasificación	183

*Sólo una cosa vuelve un sueño imposible:
el miedo a fracasar.*
P. Coelho.

Capítulo 1

Introducción

1.1 Antecedentes y motivación

Todas las funciones del cerebro y del organismo en general están influidas por la alternancia de la vigilia y del sueño. Aunque se desconoce por qué y para qué dormimos, no cabe duda de que este estado, que ocupa la tercera parte de la vida, resulta imprescindible para la misma. Existen gran cantidad de desordenes [1] que pueden interferir con el sueño y comprometer sus funciones. El grado de severidad de los desordenes del sueño asociados a la respiración varía desde el mínimo, como el ronquido primario, hasta el más severo y frecuente como el Síndrome de Apnea Obstructiva durante el Sueño (OSAS, *Obstructive Sleep Anea Syndrome*).

El OSAS consiste en una interrupción del flujo respiratorio producida por una oclusión total o parcial de las 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” o despertar subconsciente que reestablece la respiración. Estos episodios pueden ocurrir cientos de veces en una sola noche produciendo serias implicaciones para la salud [2].

La fragmentación del sueño [3] y la modificación del intercambio de gases con la sangre producen un mal funcionamiento del proceso restaurativo asociado al sueño e induce lesiones a nivel químico y estructural de las células del sistema nervioso central. Esto no solo causa somnolencia diurna sino que también incide en la hipertensión sistémica [4], en un aumento de los problemas cardiovasculares y arritmias [5]. La infancia es un periodo crítico en la adquisición de habilidades sociales y las bases educativas, y la repetición de problemas relacionados con la fragmentación del sueño en estas etapas tan importantes del desarrollo puede afectar en gran medida tanto a la motivación como al comportamiento de los niños [6–8].

El diagnóstico del OSAS se realiza mediante un prueba polisomnográfica o polisomnografía (PSG, *Polysomnography*) en un laboratorio del sueño, durante la que se registran señales fisiológicas que permiten caracterizar el sueño (medir periodos de vigilia y las diferentes etapas del sueño) y señales para monitorizar variables cardiorrespiratorias. Aunque

la PSG es el método de referencia (“gold standard”) para el diagnóstico es una prueba laboriosa y cara dada la necesidad de medir múltiples variables fisiológicas en registros de larga duración y además nocturnos y que implica una gran complejidad técnica, de manejo y de interpretación. Debido a la elevada prevalencia del OSAS [9,10] (4% en hombres, 2% en mujeres y 3% en niños) y las limitaciones existentes en los centros del sueño existen muchos casos sin diagnosticar. Dada su importancia como factor de morbilidad cardiovascular y la disponibilidad de tratamientos eficaces se ha tratado de disminuir la complejidad de los estudios en aras de reducir su costo y poder realizar estudios clínicamente útiles a un número mayor de pacientes. Indudablemente esto conlleva un costo en precisión diagnóstica que es asumible sólo si se conocen bien los límites de cada método. Algunos se pueden presentar como alternativas a la PSG completa, y otros como estudios previos para preseleccionar a los pacientes, llamados estudios de escrutinio (*screening*). Entre estos métodos diagnósticos, accesorios en muchos casos, se encuentran cuestionarios del sueño, el test de latencia múltiple del sueño (MSLT, *Multiple Sleep Latency Test*), la PSG abreviada o la oximetría aislada [11].

Es por todo ello que existen numerosas líneas de investigación abiertas en torno a esta problemática, donde se analizan diversas señales fisiológicas y su posible utilidad diagnóstica. Existen métodos que analizan la señal electroencefalográfica (EEG, *Electroencephalography*) [12–14], electrocardiográfica (ECG, *Electrocardiography*) [15–31], de saturación de oxígeno (SaO₂) [32–40], tiempo de tránsito de pulso (PTT, *Pulse Transit Time*) [41–44], tonometría arterial periférica (PAT, *Peripheral Arterial Tonometry*) [45–53], de respiración [54,55] o una combinación de varias de ellas [29,56–58].

Esta tesis se basa en el análisis multimodal de las señales fotopletoislográfica de pulso (PPG, *Pulse Photoplethysmography*) y ECG mediante el desarrollo y aplicación de técnicas avanzadas de procesamiento de señal que permitan obtener de manera fiable índices potencialmente indicadores de OSAS en niños. Las señales PPG y ECG se obtienen de forma no invasiva mediante dispositivos sencillos y cuyo uso se encuentra muy extendido en la rutina clínica y en los laboratorios del sueño lo que las hacen muy adecuadas para estudios ambulatorios y permitiría simplificar significativamente el método diagnóstico.

Para una mejor comprensión de esta tesis, se explican en este capítulo algunos conceptos básicos sobre el sueño, el OSAS, y las señales PPG, ECG, PTT y PAT.

1.2 El ciclo de vigilia y sueño

Todos los seres vivos, vegetales o animales, desde los unicelulares hasta los organizados en forma compleja, presentan todas sus funciones oscilando en el tiempo, configurando ritmos. Éstos son el resultado de la modulación sensorial sobre la información genética. El más llamativo es el ritmo vigilia-sueño, que es el gran coordinador de las funciones vitales. La fisiología de los distintos sistemas es modulada por el ciclo vigilia-sueño; desde el procesamiento de la información sensorial, los ensueños, las funciones cardiovasculares

y respiratorias, las funciones endocrinas, así como el control de la temperatura corporal, la homeostasis y el metabolismo energético, cambian en función del momento del ciclo.

1.2.1 La vigilia

La vigilia es un estado particular en el que se desarrolla una actividad psíquica característica, la conciencia vigil, que se acompaña de la ejecución de movimientos voluntarios que nos relacionan con el ambiente, consecuencia de la interacción de distintas redes neuronales que involucran a todo el cerebro. Por otra parte, la recepción y el procesamiento de la información sensorial, que proviene del ambiente y, no menos importante, del propio cuerpo, son diferentes de aquellas que ocurren en estado hipóxico. La vigilia no es un estado homogéneo, sino que se compone también de múltiples ciclos ultradianos de actividad-reposo de aproximadamente 90 minutos de duración; cada hora y media se produce una disminución de la alerta, de la capacidad de atención y discriminación, etc.

1.2.2 El sueño

Si bien en prácticamente todos los seres vivos se pueden reconocer ritmos de actividad y reposo, el sueño, con todas sus características fisiológicas particulares, aparece en los vertebrados homeotermos. Por otra parte, el sueño está constituido al menos por dos estados bien diferenciados: el sueño lento (LS, *Low Sleep*), que puede subdividirse en varias etapas, y el sueño paradójico (PS, *Paradoxical Sleep*) o de movimiento ocular rápido (REM, *Rapid Eye Movement*). Ambos alternan durante la noche y constituyen un ritmo intrínseco ultradiano. El sueño surge como un conjunto de cambios fisiológicos en el que participan diferentes sistemas del organismo regulados por el sistema nervioso central (CNS, *Central Nervous System*).

Etapas del sueño

Los estudios de ritmos electroencefalográficos durante el sueño comenzados en seres humanos en 1937 permitieron clasificarlo en cuatro estadios, y en 1953 se describió el sueño REM como un estadio particular. Un registro mínimo para posibilitar la estadificación lo constituyen el EEG, el electromiograma (EMG, *Electromyography*) y el electrooculograma (EOG, *Electrooculography*). Las combinaciones particulares de la amplitud y frecuencia de las ondas del EEG, la mayor o menor actividad electromiográfica y la actividad oculomotora permiten el reconocimiento electrográfico de los diferentes estados de vigilia y de sueño. Así, la vigilia y sus variaciones, y el sueño y sus etapas se definen por estas variables [59].

El sueño lento o no-REM se divide en cuatro estadios cuyas características son las siguientes:

- Etapa 1. Se observa inmediatamente después de la vigilia y dura unos pocos minutos. El ritmo alfa de la vigilia tranquila con ojos cerrados, de 8 a 12 Hz, disminuye

o desaparece, y es reemplazado por una actividad de bajo voltaje y frecuencia comprendida entre 3 y 7 Hz (ritmo theta). El tono muscular es algo menor que durante la vigilia y los movimientos oculares son lentos y aparecen de forma intermitente.

- Etapa 2. Se caracteriza por la presencia de husos de sueño y complejos K. Los husos, de 12 a 16 Hz y 20-30 μV de amplitud, tienen una duración de al menos medio segundo y son intermitentes. Los complejos K consisten en una onda bifásica, muchas veces asociada a un huso. Ocurren espontáneamente o relacionados con reacciones de despertar.
- Etapas 3-4. Constituyen el sueño lento propiamente dicho. Aparecen ondas lentas de 0,5-2 Hz (ondas delta), con una amplitud mayor de 75 μV , que ocupan del 20 al 50 % del tiempo en la etapa 3 y más del 50 % en la etapa 4. En la etapa 3 continúan apareciendo husos. La etapa 4 predomina en la primera mitad de la noche y disminuye en las últimas horas, cuando adquiere cierto predominio el sueño REM.

El sueño paradójico o REM debe su nombre a que, si bien el EEG presenta característicamente una actividad con ritmos múltiples de bajo voltaje, similar a la vigilia, el sujeto se encuentra dormido desde el punto de vista conductual. Sin embargo, el espectro de potencia muestra que existen diferencias entre el EEG de la vigilia y del sueño REM. Es posible registrar ondas en ‘dientes de sierra’ de 2 a 6 Hz en regiones frontales o del vértex, a veces concomitantes con movimientos oculares. Los husos y los complejos K están ausentes en el sueño REM. Este EEG típico se asocia con una notable disminución o pérdida completa del tono muscular, durante el cual ocurren bruscas sacudidas musculares y movimientos oculares rápidos aislados y en salvas, que constituyen los fenómenos fásicos. La transición de un estadio del sueño a otro es progresiva y los elementos poligráficos cambian, con distintos cursos temporales, hasta conformar completamente las características del siguiente.

En la práctica médica, con el fin de determinar las patologías del sueño más frecuentes, se realiza además el registro del electrocardiograma, los movimientos respiratorios, el flujo de aire respiratorio y los movimientos de los miembros inferiores. Otras variables de diversa índole, tales como la observación del comportamiento, la erección peneana, los cambios endocrinos, el control del relato de ensueños, etc., pueden acompañar al estudio polisomnográfico, basándose en el conocimiento de que todos los parámetros fisiológicos oscilan acompasados por el ritmo vigilia-sueño. El sueño es un estado dinámico, de tal forma que el EEG muestra una sucesión bien ordenada y cíclica de frecuencias y amplitudes de ondas. Todavía se nos escapa el significado de cada uno de los estadios que están basados, además, en relaciones bien caracterizadas con variables fisiológicas diversas.

Organización del sueño durante el curso de la noche

Si observamos una noche de sueño normal en un ser humano adulto, encontramos que del 75 al 80 % del total corresponde al LS, y se reparte aproximadamente de la siguiente

forma: 5 % para la etapa 1, 50 % para la etapa 2 y 20 % para las etapas 3 y 4. La duración del sueño REM varía entre el 20 y el 25 % del total del sueño, y su primera aparición en condiciones normales es entre los 60 a 90 minutos del comienzo de la etapa 1. Sin embargo, este pasaje por las distintas etapas no se cumple una sola vez en la noche, sino que los estadios se organizan en 4 a 6 ciclos ultradianos; se entiende por ciclo ultradiano aquel período que se inicia al empezar el LS y termina al finalizar una etapa de sueño REM, secuencia que se repite varias veces en la noche. Aunque la duración de cada ciclo ultradiano es variable, el promedio es de aproximadamente 90 minutos, ver Figura 1.1. El hipnograma es la representación gráfica del pasaje por las distintas etapas durante una noche de sueño y muestra su distribución temporal; esta configuración constituye la “arquitectura” del sueño. Para evaluar un sueño como fisiológico es tan importante el mantenimiento de los porcentajes relativos de las distintas etapas como la valoración de la arquitectura del sueño.

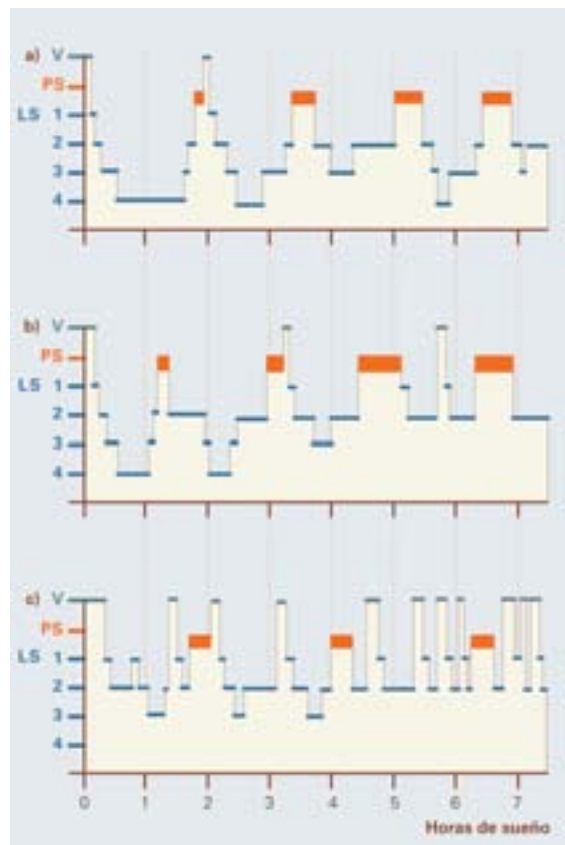


Figura 1.1: Evolución temporal característica de las distintas etapas del sueño durante una noche, en tres momentos de la vida diferentes: a) infancia, b) madurez y c) vejez. El sueño paradójico o sueño REM se representa con la línea más gruesa, en el sueño LS se detallan sus cuatro estadios.

Ontogenia

La evolución ontogénica del ciclo vigilia-sueño en el ser humano nos muestra que, al nacer, este ritmo es ultradiano, y va aumentando el tiempo dedicado a la vigilia a expensas de la disminución de ambas fases del sueño, fenómeno que continúa hasta el final de la vida, ver Figura 1.2. Los recién nacidos duermen 16 horas diarias o más, con un sueño polifásico, organizado en sucesivas etapas de vigilia y sueño. El sueño se hace bifásico al avanzar la edad (4-5 años), con períodos de sueño durante la noche y la siesta, para llegar al adulto y convertirse, en la mayoría de las personas, en monofásico (vigilia de día y sueño de noche). El sueño REM, que ocupa ocho horas del total del sueño en el niño de pocos días, pasa a aproximadamente una hora en el anciano. El sueño en el adulto tiene una duración promedio de siete horas y media, con amplias variaciones personales que oscilan en un rango de normalidad de cinco a diez horas. Este promedio disminuye a cinco o seis horas en el anciano.

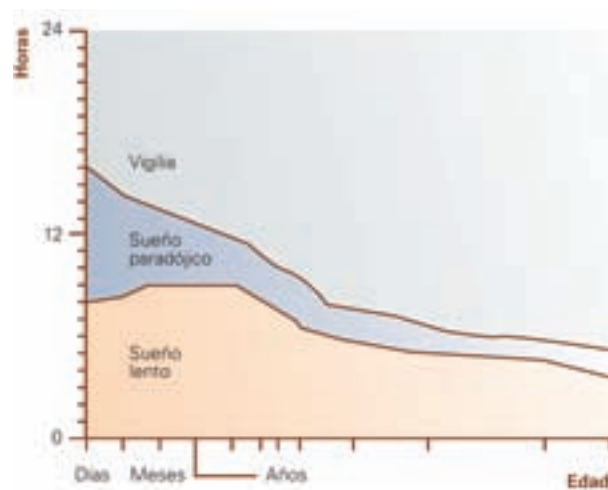


Figura 1.2: Tiempo de vigilia, sueño lento y paradójico a lo largo de la vida de un ser humano.

Funciones del sueño

Sabemos que todas las funciones del cerebro y del organismo en general están influidas por la alternancia de la vigilia y del sueño; sin embargo, aún se desconoce por qué y para qué dormimos. Las hipótesis más aceptadas actualmente sobre las funciones biológicas del sueño se pueden agrupar en la hipótesis de la recuperación y restauración, de la conservación energética y de la plasticidad, memoria y aprendizaje.

La hipótesis de que el sueño sirve para recuperar y restaurar los procesos bioquímicos y fisiológicos que son previamente degradados durante la vigilia es aparentemente muy lógica y, por lo tanto, muy aceptada. El aumento de la hormona de crecimiento durante

el LS del ser humano apoyaría esta idea. Existe una correlación positiva entre la duración de la vigilia previa y la duración del sueño posterior. Sin embargo, los efectos del ejercicio sobre el sueño subsiguiente no avalan la hipótesis de la restitución del cuerpo en general. En contraposición, el ejercicio efectuado en las horas previas al sueño provoca demoras en la instalación de éste, lo que podría provocar un desfase del ritmo circadiano.

El LS reduce el metabolismo y la temperatura corporal durante la inactividad, lo que compensa el alto costo energético de la termogénesis. La reducción del metabolismo durante el sueño es de cerca del 10 % con respecto de los niveles basales de vigilia. No obstante, la conservación de energía puede ser mayor a bajas temperaturas. El descenso del metabolismo desde el comienzo del sueño en un sujeto humano desnudo expuesto a una temperatura ambiente de 21 grados puede llegar al 40 %.

De datos recientes que muestran que el aprendizaje mejora cuando es seguido de una noche de sueño, podría inferirse que el LS estaría más estrechamente relacionado con la plasticidad cerebral que con la restauración del organismo en su totalidad. Por otra parte, dentro de los signos más precoces de la privación de sueño, se observan la pérdida de memoria, la dificultad de adquirir nuevos aprendizajes, la disminución de la destreza motora y los cambios del humor como la irritabilidad. Todo esto hace que el sueño en su totalidad aparezca como imprescindible para el correcto desenvolvimiento cognitivo, aunque aún se esté muy lejos de saber las funciones que se desencadenan durante este lapso. El sueño, con todas sus etapas, contribuye a la organización de la información que se ha obtenido durante la vigilia.

Se puede concluir que la función primordial del sueño es aún desconocida. Se ha demostrado que el objetivo final del sueño en general no es el de proporcionar un período de reposo al CNS ni al cuerpo. Pese a que no se pueden decir con exactitud cuales son las funciones del sueño, lo que parece seguro es que deben ser muy variadas y seguramente no postergables.

1.3 Síndrome de Apnea Obstructiva durante el Sueño

El Síndrome de Apnea Obstructiva durante el Sueño es el trastorno individual más común observado en centros de estudio del sueño, y es causa de mortalidad y morbilidad mayores que cualquier otra alteración del sueño [2,6,60–62]. La prevalencia del OSAS se estima en un 4 % en hombres adultos, 2 % en mujeres adultas y de 2 % a 3 % en niños, la mayoría de ellos sin diagnosticar y por tanto sin tratar [10]. El OSAS se define como episodios repetitivos de obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, ver Figura 1.3. Esta oclusión se debe al colapso inspiratorio de las paredes de la faringe, lo que determina el cese completo (apnea) o parcial (hipopnea).

1.3.1 Etiología

El colapso faríngeo y el cese del flujo aéreo se producen durante la inspiración, como consecuencia de la presión negativa intraluminal que genera la contracción del diafragma. La



Figura 1.3: Colapso de la vía aérea superior.

oclusión se ve favorecida por la flacidez e hipotonía muscular faríngeas que se asocian con el sueño, especialmente en algunas de sus fases y, sobre todo, cuando coexisten determinadas anomalías anatómicas o funcionales del tracto respiratorio superior. Es importante señalar que la faringe es la única zona en toda la vía aérea con paredes blandas y, por tanto, colapsables, ya que el resto está formada por un armazón rígido (óseo o cartilaginoso).

Durante la inspiración normal, la contracción de los músculos respiratorios, sobre todo la del diafragma, crea una presión intratorácica negativa, que induce el movimiento del aire hacia las vías aéreas inferiores y los alveolos pulmonares. Esta presión negativa o de succión tiende a colapsar las paredes faríngeas, lo que normalmente no ocurre gracias a la contracción simultánea de los músculos locales, que convierten a la faringe en un tubo rígido. En definitiva, para que la función ventilatoria se lleve a cabo adecuadamente se requiere una perfecta coordinación, tanto en intensidad como en tiempo, entre los músculos respiratorios y los faríngeos [63].

El sueño, sobre todo en su fase REM y en las fases profundas no-REM (fases III y IV), caracterizadas por una gran hipotonía muscular, favorece la pérdida de coordinación previamente mencionada, al disminuir la actividad de la musculatura faríngea respecto a la del diafragma. Con ello, la vía aérea superior (UA *Upper Airway*) tiende a estrecharse, por lo que aumenta la resistencia al paso del aire. Finalmente, el colapso orofaríngeo, cuando se produce, da lugar a una apnea, si la obstrucción es completa, o a una hipopnea si es incompleta y permite un cierto grado de ventilación. En todo momento, tanto en un caso como en otro, los movimientos respiratorios se mantienen o, incluso, se incrementan progresivamente. Esta circunstancia es la que diferencia a las apneas e hipopneas obstructivas, características del OSAS, de las centrales, en las que la interrupción del flujo aéreo se debe a una ausencia de movimientos ventilatorios, generalmente como consecuencia de una alteración del centro respiratorio, es decir, del impulso inspiratorio central.

La hipoxemia y la hipercapnia que aparecen con cada apnea estimulan a los quimiorreceptores e incrementan la actividad de los músculos respiratorios, aumentando así la presión intrapleural, siendo cada vez más negativa. El esfuerzo inspiratorio creciente,

producido al contraerse el diafragma frente a una vía aérea ocluida, finalmente origina un despertar subconsciente, que reactiva a los músculos faríngeos, cuya contracción restablece la permeabilidad de la vía aérea y permite que se reinicie el sueño.

Los fenómenos descritos explican también porqué pueden aparecer en las personas sanas, especialmente en los ancianos, algunas apneas obstructivas durante la noche, sobre todo durante las fases de sueño profundo, en las que la atonía de la musculatura faríngea es más marcada.

Por último, los mecanismos patogénicos descritos explican también por qué las alteraciones anatómicas o funcionales del tracto respiratorio superior facilitan la aparición de apneas y de hipopneas. Estas alteraciones aumentan la resistencia al paso del aire e incrementan, durante la inspiración, la negatividad de la presión intraluminal de la vía aérea, con la consiguiente tendencia al colapso de las paredes faríngeas. Entre todas ellas la más importante, por su frecuencia y repercusión, es la obesidad. Cuando no existe alteración anatomofuncional alguna, hay datos que sugieren que, no obstante, la estructura del tracto respiratorio superior es determinante en el colapso faríngeo que origina el OSAS. Cabe señalar, finalmente, que las apneas obstructivas se producen más fácilmente en decúbito supino que en decúbito lateral o prono, quizás como consecuencia del desplazamiento posterior de la lengua que ocurre, con la relajación muscular, al dormir boca arriba.

1.3.2 Consecuencias

La reiteración de los despertares subconscientes al final de cada apnea se mantiene durante toda la noche y da lugar a la fragmentación del sueño y a la casi imposibilidad de conciliar un descanso profundo y reparador [3, 64]. La desestructuración de la arquitectura del sueño origina importantes manifestaciones neuropsiquiátricas, como la somnolencia diurna excesiva [65, 66], que es el síntoma más característico del OSAS y que, en sus grados más intensos, llega a ser causa de incapacidad laboral y de accidentes laborales y de tráfico [67, 68]. La falta de sueño profundo está también en relación con los trastornos de la conducta y de la personalidad (síndrome depresivo, irritabilidad, paranoia, etc.), la pérdida de memoria, el deterioro intelectual y la disminución de la habilidad motora y de la destreza perceptiva que, frecuentemente, padecen estos enfermos.

Las apneas obstructivas también pueden ocasionar importantes alteraciones en el intercambio gaseoso intrapulmonar, induciendo daños químicos y estructurales en el sistema nervioso central a nivel celular, que, a su vez, provocan disfunciones en regiones prefrontales de la corteza cerebral [6]. Estas alteraciones en el intercambio gaseoso son responsables del mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y vasculocerebrales que se observa en el OSAS [69–74]. Las apneas y las hipopneas dan lugar a reiterados episodios de hipoxemia e hipercapnia, que de forma secundaria provocan una vasoconstricción arterial pulmonar y sistémica [75–78]. Por otro lado, los esfuerzos respiratorios que aparecen en cada apnea producen fluctuaciones en la presión intratorácica y en la homeostasis del sistema nervioso vegetativo. Estos trastornos originan, además de complejas modificaciones neurohumorales, un aumento en el tono simpático adrenérgico, que también contribuye a la

elevación de la presión arterial sistémica y pulmonar y a la mayor propensión a las complicaciones cardiovasculares. La trascendencia de estas alteraciones es indudable en el caso de la hipertensión arterial, cuya prevalencia en el OSAS supera claramente a la encontrada en la población normal [4, 79, 80]. De forma similar, en estos enfermos también es mayor la incidencia de arritmias cardíacas (bradicardia sinusal, paros sinusales, bloqueos aurículo-ventriculares, arritmias ventriculares, etc.) y de muerte súbita nocturna. La cefalea matutina, asimismo bastante frecuente, se debe a la vasodilatación cerebral ocasionada por la hipercapnia que acompaña a las apneas.

1.3.3 OSAS infantil

Guilleminault et al [81] realizaron en 1976 la primera descripción del OSAS en niños en la Sleep Disorders Clinic de la Universidad de Stanford (California). En 1982, este mismo autor publicó que los niños pueden presentar patrones de esfuerzo respiratorio anormales durante el sueño, además de las apneas e hipopneas, asociados con frecuencia a ronquido y a sintomatología clínica [82]. La clínica del OSAS en edad pediátrica es diferente que la del adulto y, por eso, existen controversias en lo concerniente a su diagnóstico y su tratamiento [83–86]. Sin embargo, hoy día se considera el OSAS como un trastorno relativamente frecuente en la infancia que puede dar lugar a complicaciones graves si no se trata.

En la fisiopatología del OSAS infantil intervienen una combinación de factores anatómicos y funcionales que van a provocar un estrechamiento de la UA a nivel naso-, oro- e hipofaríngeo. Entre los factores anatómicos destacan la hipertrofia amigdalara y/o adenoides, la obesidad y las dismorfias craneofaciales, entre otros. En la obesidad infantil es frecuente que la grasa se distribuya en la región abdominal lo que conlleva una disfunción respiratoria análoga a la observada en los trastornos restrictivos torácicos. La obesidad abdominal, si bien no produce una obstrucción de la UA, empeora el intercambio de gases. Entre los factores funcionales, los trastornos neurológicos que influyen en el control muscular de la UA y que, además, pueden asociarse con anomalías anatómicas juegan un papel determinante en la génesis de los eventos respiratorios anormales. Por último, no se deben olvidar los factores genéticos predisponentes ni tampoco los medicamentos sedantes y depresores de la respiración. Existe una serie de enfermedades y síndromes ligados al OSAS en la infancia; en primer lugar, las enfermedades neuromusculares que cursan con hipotonía o enfermedades neurológicas progresivas tales como la parálisis cerebral, la poliomielitis y la distrofia muscular. Los niños con anomalías craneofaciales son proclives a padecer el OSAS por la reducción del espacio retrobasilingual que suelen presentar. Destacan los síndromes de Crouzon, Apert (hipoplasia maxilar), Pierre Robin (micrognatia, hendidura palatina e hipotonía muscular), síndrome de Down, acromegalia y acondroplasia (alteraciones faciales y macroglosia) y el síndrome de Arnold-Chiari. También las mucopolisacaridoses pueden conducir a un síndrome de apnea por un mecanismo obstructivo debido a hipertrofia de tejido linfoide faríngeo.

Cualquier alteración de la respiración que perturbe el sueño del niño provocará un impacto negativo en su desarrollo físico (crecimiento) y cognitivo (retraso escolar) debido a la privación crónica de sueño. El OSAS en niños se relaciona con un crecimiento deficiente, hipertensión pulmonar, comportamientos agresivos, irritabilidad, ansiedad, cambios de la personalidad, depresión, problemas de atención e hiperactividad, con implicaciones negativas para el funcionamiento de la memoria, el control motor y autorregulación de la motivación y el afecto, teniendo en muchas ocasiones como consecuencia un escaso rendimiento escolar [7,8]. Si este desorden del sueño ocurre en una edad crítica para el desarrollo cerebral se podría crear un déficit neurocognitivo residual e irreversible relacionado con el aprendizaje. Hay que tener en cuenta que un niño está atravesando un período de rápido aprendizaje y desarrollo por lo que el impacto del desorden del sueño es aún mayor que en un adulto [6,83].

El diagnóstico de hipersomnia en el niño pequeño no es sencillo debido, por un lado, a que la cantidad de sueño en relación con la edad presenta una variabilidad interindividual notable y, por otro, a que las necesidades de sueño del niño suelen estar magnificadas por los padres. Además, la somnolencia diurna excesiva no es un síntoma cardinal en la infancia. Esta se manifiesta de forma paradójica normalmente con alteraciones de la conducta, alteraciones emocionales, hiperactividad e inatención en el colegio, lo que evidentemente confunde a los padres y a los profesores. La American Academy of Pediatrics publicó en 2002 una guía clínica práctica para el diagnóstico y el tratamiento del OSAS infantil de gran utilidad [83]. Para elaborar la normativa efectuaron un metaanálisis en el que seleccionaron para revisión 278 artículos, de un total de 2.110 trabajos, relacionados con esta patología durante el período 1960-1999. Sin embargo, debido a los avances de los últimos años, y a pesar de la incorporación de nuevas tecnologías, el reto consiste en establecer nuevos criterios y definiciones de diferentes parámetros respiratorios anómalos en relación con el sueño.

1.3.4 Diagnóstico. La polisomnografía

La prueba polisomnográfica

La polisomnografía es el método de elección para cuantificar las alteraciones de la estructura del sueño y los eventos respiratorios; permite distinguir el ronquido simple, benigno, del patológico asociado a una resistencia aumentada de la UA, la obstrucción parcial o total, la hipoxemia y el sueño perturbado. Permite la evaluación de la gravedad del OSAS y el riesgo de padecer complicaciones postoperatorias. Es imprescindible para la graduación de los dispositivos de ventilación mecánica no invasiva.

La polisomnografía nocturna recoge múltiples parámetros fisiológicos de forma continuada durante el sueño [11,60,87,88]. Incluye señales que permiten caracterizar el sueño (medir periodos de vigilia y las diferentes etapas del sueño): electroencefalograma, electro-miograma y electro-oculograma, y señales para monitorizar variables cardiorrespiratorias: medición del flujo respiratorio, medición de esfuerzo respiratorio, oximetría de pulso, elec-

trocardiograma y posición corporal. Se realiza durante toda la noche en un laboratorio de sueño y en presencia de un técnico especializado. También requiere de personal entrenado para interpretar e informar de los resultados.

Las señales básicas registradas durante un estudio polisomnográfico son:

- Electroencefalograma: con electrodos colocados en la cabeza del paciente para medir la actividad neural global.
- Electrooculograma: con electrodos colocados en los ángulos externos de los ojos para medir movimientos oculares.
- Electromiograma sub-mentoniano (en los músculos del mentón): para medir atonía durante el sueño REM y así diferenciarlo del LS.
- Electrocardiograma: con 2 ó 3 canales torácicos para registrar el ritmo cardíaco y detectar arritmias, pausas cardíacas, etc.
- Flujo aéreo: de forma cualitativa, con termistores colocados en los orificios externos de las fosas nasales y la boca que registran diferencias de temperatura entre el aire inspirado y el espirado. Para registros cuantitativos se utiliza la neumotacografía, que mide la diferencia de presión (directamente proporcional al flujo) a través de una resistencia laminar en una mascarilla facial. También existe un método semicuantitativo, la pletismografía inductiva respiratoria, que consiste en deducir volúmenes pulmonares de los cambios de volumen de la caja torácica y el abdomen. Para ello se utiliza una malla torácica y otra abdominal de tejido elástico. El resultado es una onda que expresa el volumen del aire movilizado.
- Esfuerzo respiratorio: con sensores piezoeléctricos en bandas elásticas rodeando el tórax o abdomen que transforman el movimiento (presión) en señales eléctricas.
- Saturación de oxígeno: medida no invasiva y continua del oxígeno en sangre por oximetría de pulso (métodos espectrofotométricos) en el dedo o lóbulo de la oreja. Con este método también se puede monitorizar la frecuencia cardíaca ya que se obtiene, además, una forma de onda pletismográfica (volumen de sangre arterial).
- Capnografía: medida continua del contenido de CO₂ en el aire espirado a través de un sensor de infrarrojos, por lo tanto también aporta información sobre el flujo aéreo. Al igual que la oximetría de pulso, proporciona tanto medidas discretas de CO₂ como una forma de onda continua.
- Posición corporal: por observación directa, vídeo o sensor de posición.
- Movimientos de miembros inferiores y superiores: por EMG en los músculos tibiales.
- Opcionales: pH esofágico, temperatura corporal, EMG en el diafragma, presión esofágica, registros de sonido para documentar el ronquido, medida del CO₂ transcutáneo, etc.

En la Figura 1.4 se muestra un fragmento de 45 segundos de un registro polisomnográfico donde se han registrado de arriba a abajo los siguientes canales: EEG(C3), EEG(O1), EEG(C4), EEG(O2), EMG, EOG(izq), EOG(drc), flujo respiratorio (termistor), esfuerzo respiratorio torácico, esfuerzo respiratorio abdominal, ronquido, ECG(LI), ECG (LII), capnografía, saturación de oxígeno, fotopleletismografía.

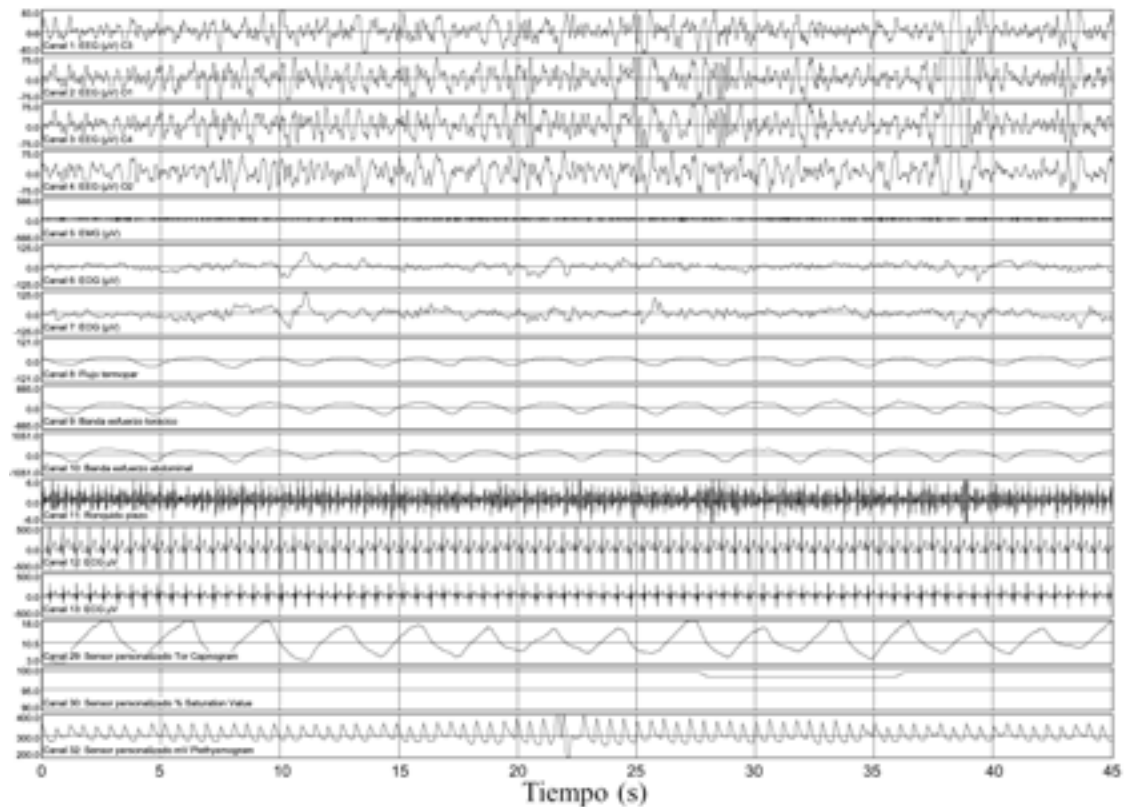


Figura 1.4: Fragmento de 45 segundos de un registro polisomnográfico. Aquellas señales que aparecen sin unidades corresponden a unidades arbitrarias del equipo de medida.

Eventos respiratorios

Con los registros de las variables respiratorias se pueden identificar los siguientes trastornos respiratorios durante el sueño [1, 2, 60]:

- Apnea del sueño.

La apnea del sueño es el cese de la respiración durante el sueño. El criterio de definición incluye una clara disminución de la amplitud de una medida válida de la respiración (más del 50% respecto de la línea de base, la línea de base de la señal

respiratoria es la amplitud media de una respiración regular o de las tres respiraciones más altas en los dos minutos previos al evento) de al menos 10 segundos de duración. Se diferencian los siguientes tipos:

- Apnea obstructiva (OA, *Obstructive Apnea*) del sueño. Es el cese de la respiración producido por una obstrucción de la UA. Hay un cese del flujo aéreo nasal y bucal con persistencia del esfuerzo respiratorio de la musculatura inspiratoria, incluidos los movimientos toracoabdominales, ver Figura 1.5. Suele acompañarse del descenso en la saturación de oxígeno y el episodio finaliza con un microdespertar (arousal) cortical y una apertura de la UA.

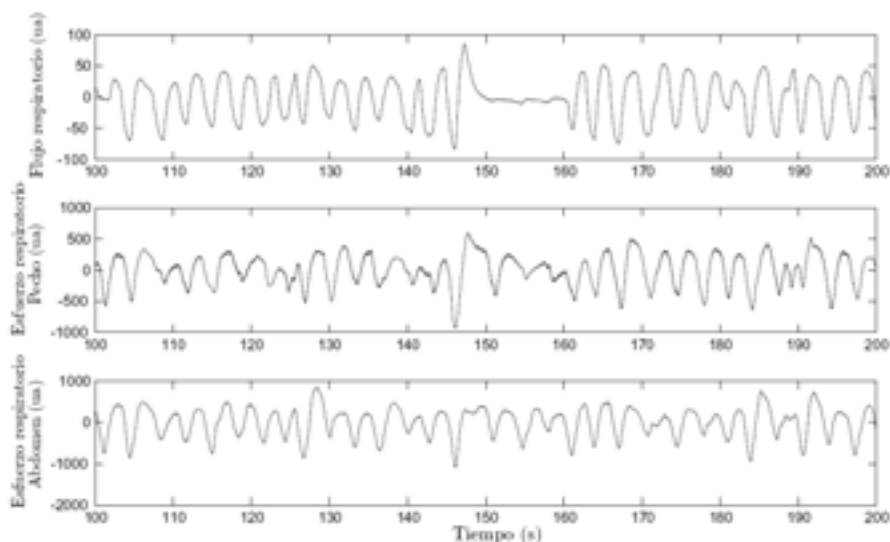


Figura 1.5: Ejemplo de apnea obstructiva.

- Apnea central (CA, *Central Apnea*). Cuando en el cese de la respiración hay una pérdida de la conducción respiratoria, además del cese del flujo, con pérdida del esfuerzo respiratorio y de los movimientos toracoabdominales, ver Figura 1.6.
- Apnea mixta. Los episodios obstructivos se inician como una apnea central y continúan como una apnea obstructiva, con la progresiva recuperación de los esfuerzos respiratorios en contra de una UA cerrada. Desde el punto de vista clínico, tiene la misma consideración que las apneas obstructivas.

Sin embargo, para estudios del sueño en pediatría se consideran las apneas obstructivas de cualquier duración, aunque sea inferior a los 10 segundos establecidos para los adultos [9,60,83,84] ya que no es necesaria una apnea de esa duración para que se produzcan desaturaciones de oxígeno y retención de CO_2 de significación patológica.

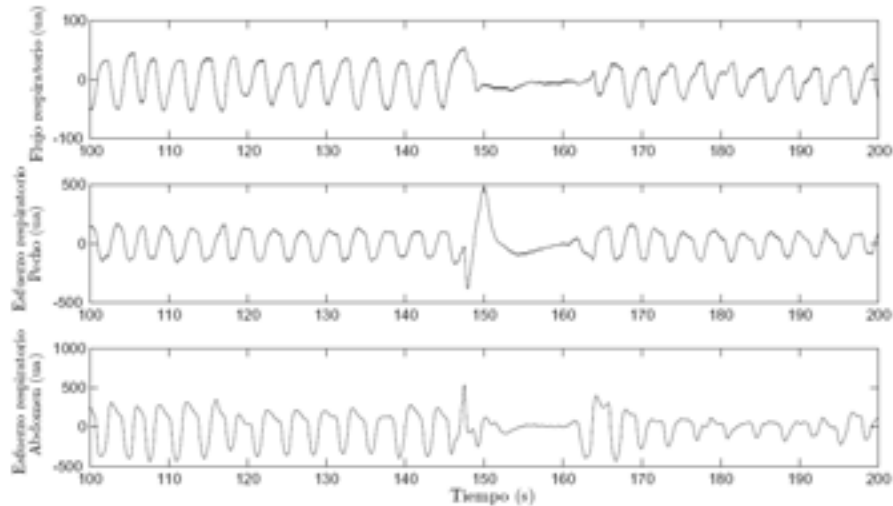


Figura 1.6: Ejemplo de apnea central.

- **Hipopnea.**
 Cuando la obstrucción de la UA es incompleta o parcial, se habla de “hipopnea”. El criterio diagnóstico incluye una disminución de la señal respiratoria menor del 50 % respecto de la línea de base que se acompaña de arousal o del descenso en la saturación de oxígeno de más del 2-3 % y de al menos 10 s de duración. En la práctica clínica, dado el predominio de los eventos obstructivos sobre los centrales, se considera que las hipopneas son de origen obstructivo y sólo se consideran centrales cuando se puede demostrar claramente su origen.
 Como hecho diferenciador con el adulto, en los niños es muy importante la hipoven-tilación o hipopnea, en ocasiones de mayor frecuencia que la interrupción total del flujo aéreo [86].
- **Episodio de aumento del esfuerzo respiratorio con arousal (RERA, *Respiratory Effort Related Arousal*).**
 El episodio de aumento del esfuerzo respiratorio con arousal se relaciona con un aumento de la resistencia al paso del aire de la UA. Son episodios que consisten en una serie de respiraciones de al menos 10 segundos de duración, con disminución del flujo nasobucal, pero que no cumplen los criterios de apnea o hipopneas y que están acompañados de un incremento del esfuerzo respiratorio que finaliza con un arousal.
- **Respiración periódica.**
 Es la fluctuación cíclica de la respiración. Cuando la respiración periódica tiene una

amplitud creciente y decreciente, se conoce como respiración de Cheynes-Stokes y en la zona decreciente suele presentar una apnea central.

Interpretación de la polisomnografía

Los elementos de que se dispone para el diagnóstico del OSAS derivan por una parte del estudio del sueño y, por otra, de los síntomas clínicos.

Los resultados arrojados por los sistemas automatizados o registros en papel son revisados y corregidos manualmente por una persona entrenada en la lectura del PSG. Basándose en el EEG, EOG y EMG se determinan los estadios del sueño de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales [59] y se contabilizan los microdespertares para determinar el índice de microdespertares por hora. Mediante la revisión de las señales respiratorias (flujo respiratorio, esfuerzo respiratorio, oximetría, capnografía) se determinan los diferentes eventos respiratorios y su frecuencia.

El índice de apneas e hipoapneas (AHI, *Apnea-Hypopnea Index*) o número de eventos respiratorios obstructivos por hora de sueño se considera el método de referencia para determinar el OSAS, aunque se ha visto que no siempre se correlaciona con los síntomas. Por razones históricas, el índice de AHI se ha usado como elemento de predicción de la gravedad del OSAS. Otros índices en relación con la fragmentación del sueño, como el índice de arousal cortical y el autonómico, no proporcionan datos que ayuden a valorar el OSAS de forma concluyente. La adición de la valoración de la saturación de oxígeno mejorará la consistencia de la definición, pero el umbral de descenso que se considera es variable y arbitrario, y no siempre se correlaciona bien con la gravedad del proceso. Todos estos elementos derivados del estudio del sueño, aunque ayudan a la definición del síndrome, no consiguen definirlo por sí solos.

Respecto a los síntomas clínicos, el ronquido es un síntoma muy frecuente en el OSAS (70-95 % de los pacientes), pero también es muy común en la población general (35-45 % de hombres y 15-28 % de mujeres) por lo que sirve de poco para predecir y definir el OSAS, aunque su ausencia hace improbable el síndrome (sólo un 6 % de los pacientes con OSAS no refiere ronquido).

La excesiva somnolencia diurna (EDS, *Excessive Daytime Sleepiness*) también es frecuente, pero poco discriminadora para el OSAS, pues un 30-50 % de la población general sin OSAS refiere EDS moderada/grave, ocasionada por diferentes causas como fármacos, trabajo por turnos u otras alteraciones del sueño. Por otro lado, los pacientes pueden no ser conscientes de su problema, bien porque no lo notan o por motivos sociolaborales. Es muy importante diferenciar la verdadera somnolencia de la fatiga o el cansancio. Aunque existen medidas subjetivas, como la escala de Epworth, y objetivas (prueba de latencias múltiples, prueba de mantenimiento de la vigilancia, prueba de Osler, etc.) para medir la EDS, no hay en este sentido una herramienta estándar.

La presencia de apneas observadas por el o la acompañante es otro de los síntomas clínicos referidos, pero en general no dan un número exacto de eventos. Además, la obser-

vación de apneas también se refiere en más de un 6 % de la población general normal sin apneas.

Actualmente se tiende a añadir a estos datos los derivados de las consecuencias fisiopatológicas del OSAS. En este sentido, en los pacientes con OSAS puede afectarse o agravarse cualquier órgano debido a los episodios de isquemia y reperfusión repetidos. Considerando lo expuesto, hay diferentes definiciones según la metodología utilizada para la detección y definición de las AHI, y según la combinación de síntomas asociados. En todas las definiciones uno de los elementos que se considera es el índice de AHI por hora de sueño. En 1999, la American Academy of Sleep Medicine en asociación con otras sociedades científicas propuso una guía y clasificación de la severidad del OSAS basada en la detección de los eventos respiratorios y en unos síntomas clínicos [60]. Se utiliza un umbral de cinco episodios de AHI por hora y la presencia de algunos síntomas asociados: ronquido, obesidad, hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, fragmentación del sueño, alteración del ritmo cardiaco durante la noche, presencia de angina nocturna, presencia de reflujo gastroesofágico, afectación de la calidad de vida e insomnio. La gravedad del trastorno se establece como ligera, moderada o severa en función de dos parámetros: el índice de eventos respiratorios por hora de sueño (5-15, 15-30 o más de 30) y la intensidad de la somnolencia en función del tipo de situaciones en que sobreviene y su impacto en la calidad de vida (monótonas, actividad moderada o actividad intensa).

El problema principal ante una PSG infantil consiste en determinar si es normal o patológica, debido a que existen controversias interpretativas porque los criterios están basados en series reducidas. Durante muchos años hubo consenso entre la asociación de apneas obstructivas y síntomas clínicos. El criterio diagnóstico inicial consistía en considerar patológico una o más OA/hora de sueño. El hecho de la existencia de síntomas en ausencia de OA condujo a la introducción del término hipopnea. Se consideraba anormal un índice de $OA \geq 1$ si el índice apnea-hipopnea $AHI \geq 5$ eventos/hora. A pesar de considerar un $AHI \geq 5$ patológico, se llegó a la conclusión de que la apnea-hipopnea, tal y como se había definido, no abarcaba la totalidad de las anomalías respiratorias durante el sueño. La asociación apnea-hipopnea y otros eventos respiratorios dieron lugar al término índice de disturbio respiratorio (RDI, *Respiratory Disturbance Index*). La introducción de las cánulas nasales o sensores de presión de flujo, técnica semicuantitativa, dio lugar a un conocimiento mayor de la respiración anormal durante el sueño y al reconocimiento de limitaciones inspiratorias de flujo aéreo, además de las apneas e hipopneas. Se utilizó entonces como patológico un $RDI \geq 5$ eventos/hora. Una minoría de especialistas de sueño monitoriza la presión endoesofágica (Pes, *esophageal Pressure*) mediante transductores de presión insertados en el tercio medio del esófago a través de la nariz. El registro de la Pes equivale al registro de la presión endotorácica. Basados en estos registros, y en los patrones respiratorios específicos encontrados, se han definido la Pes crescendo, el esfuerzo respiratorio sostenido y la Pes invertida. Aplicando las definiciones basadas en los criterios de la Pes se vio en la Clínica de Sueño de la Universidad de Stanford que niños que no presentaban apneas-hipopneas, ni desaturaciones de O_2 del 3 % o superiores, ni arousals en el EEG, y que padecían síntomas clínicos y síndromes relacionados con el sueño te-

nían principalmente parasomnias. Hoy día se tiene en cuenta un punto de corte para el $RDI \geq 1,5$ eventos/hora de sueño. Los criterios diagnósticos del OSAS en el niño de acuerdo con la American Academy of Sleep Medicine y de la nueva clasificación internacional de los trastornos de sueño (ICSD-2, 2005) [1] son:

- Por lo menos un evento obstructivo (apnea o hipopnea), de duración ≥ 2 ciclos respiratorios/1 h de sueño.
- Despertares frecuentes asociados con aumento de esfuerzo respiratorio.
- Desaturación de oxihemoglobina concomitante a los episodios apnéicos.

La PSG es también útil en el diagnóstico de otros trastornos respiratorios durante el sueño tales como el síndrome de resistencia de la vía respiratoria superior, síndrome de apnea central, hipoxemia e hipoventilación, así como otro tipo de trastornos (síndrome de las piernas inquietas, narcolepsia, parasomnias, insomnio, epilepsia, etc).

Limitaciones y métodos alternativos

Sin embargo la PSG presenta también algunas limitaciones. La variabilidad de los resultados de una noche a otra en algunos casos puede dificultar el diagnóstico. Esto ocurre especialmente cuando se produce el “efecto de primera noche”. La eficiencia del sueño (número de horas de sueño/número de horas en la cama x 100) y el porcentaje de sueño en las fases III, IV, y REM pueden disminuir considerablemente debido al efecto que produce dormir en un ambiente extraño. Aun así normalmente sólo es necesario un estudio nocturno para establecer un diagnóstico específico. Por otro lado la PSG nocturna es una prueba laboriosa y cara. Su complejidad radica en la necesidad de medir múltiples variables fisiológicas en registros de larga duración y además nocturnos. Son registros de alta complejidad técnica, de manejo y de interpretación. Se ha tratado de disminuir la complejidad de los estudios en aras de reducir su costo y poder realizar estudios clínicamente útiles a un número mayor de pacientes. Indudablemente esto conlleva un costo en precisión diagnóstica que es asumible sólo si se conocen bien los límites de cada método. Algunos se pueden presentar como alternativas a la PSG completa, y otros como estudios previos para preseleccionar a los pacientes.

A continuación se detallan algunos de los métodos de diagnóstico o ayuda al diagnóstico alternativos, donde se pretende simplificar la complejidad de la polisomnografía convencional [11].

- Poligrafía cardiorrespiratoria ambulatoria con o sin vídeo.
Se ha sugerido esta metodología como diagnóstica para los trastornos respiratorios durante el sueño. La poligrafía respiratoria suele incluir medición de SaO_2 , ECG, flujo nasobucal, esfuerzo respiratorio toracoabdominal y posición corporal (mediante un sensor de posición). Este tipo de registro se ha validado en adultos pero no en niños. La poligrafía cardiorrespiratoria detecta la presencia de desaturaciones

de O₂, hipopneas y apneas y, en el caso de incluir registro de vídeo, los ruidos respiratorios, las posturas anormales, etc. Reconoce los síndromes graves, pero no detecta los cuadros de hipoventilación obstructiva. Al no registrarse las variables neurofisiológicas no es posible estudiar la arquitectura del sueño, la duración de sus distintas fases ni el tiempo durante el cual el enfermo ha estado dormido y tiene un valor predictivo negativo muy reducido. Tiene en cambio las ventajas de una mayor accesibilidad, un menor coste y, en algunos casos, y al realizarse en el domicilio del paciente, refleja mejor las características del sueño habitual del niño. En niños la indicación de estos estudios precisa más investigación, aunque en general un niño con un resultado positivo interpretado por un especialista cualificado debería tratarse. Sin embargo, se debe realizar una PSG nocturna en aquellos niños con resultado negativo pero con una sospecha alta de trastornos respiratorios durante el sueño.

- Poligrafía de la siesta.

El registro de la siesta debe durar dos horas como mínimo e incluir al menos un ciclo completo de sueño con todas las fases de LS y al menos una fase REM. Tiene las ventajas de ser más accesible, ya que se suele realizar a mediodía, más económico y su análisis es más rápido, aunque tiene los inconvenientes de que infravalora el número de apneas, ya que registra una fase única de sueño REM y la mayor parte de eventos respiratorios obstructivos se registran en la segunda mitad de la noche en relación con un número mayor de fases REM. Según diferentes estudios, la PSG de la siesta tiene una sensibilidad del 75 %, un valor predictivo positivo (VPP) del 77-100 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 7-49 %. Por tanto, es útil cuando el resultado es positivo y, si es negativo, será necesario realizar una PSG nocturna de ocho horas.

- Oximetría nocturna.

Los estudios realizados midiendo la SaO₂ toda la noche tienen una sensibilidad del 70 %, una especificidad del 70 % y un valor predictivo negativo del 50 %. El valor predictivo positivo es del 97 % si existen tres o más episodios de desaturación y al menos tres desaturaciones inferiores al 90 %. Este método tiene la gran limitación de que en los niños los eventos obstructivos frecuentemente no se asocian con desaturaciones significativas y pueden no detectarse por oximetría. Además, existen falsos positivos por movimientos, mala circulación periférica o presencia concomitante de asma, obesidad, patología pulmonar crónica, enfermedades neuromusculares y cardiopatías congénitas cianógenas. Un resultado positivo sirve para identificar a niños con síntomas del OSAS que precisan más evaluación, mientras que un resultado negativo no descarta el OSAS y requiere más investigación para confirmar el diagnóstico. En definitiva, no resulta útil para el diagnóstico del OSAS infantil.

1.3.5 Tratamiento

El tratamiento del OSAS y otros trastornos respiratorios relacionados con el sueño debe perseguir cuatro objetivos esenciales: eliminar o aliviar los síntomas, reducir la morbilidad, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida. Los recursos terapéuticos disponibles son: medidas generales, mecanismos de presión aérea positiva (PAP, *Positive airway pressure*), cirugía de la UA, cirugía maxilofacial y dispositivos orales. Establecer en cada caso la estrategia terapéutica pasa por definir perfectamente su severidad. Pero existen diferentes definiciones y criterios de severidad según los grupos de trabajo. Además, no hay consenso ni datos epidemiológicos suficientes que demuestren la eficacia del tratamiento para evitar los efectos asociados o secundarios de los trastornos respiratorios durante el sueño, como la hipertensión arterial, la excesiva somnolencia diurna, el déficit de capacidad cognitiva, etc. Para todos los casos, independientemente de su severidad, hay una serie de recomendaciones generales que se deben aplicar, como son la posición corporal para dormir, la prohibición de alcohol y agentes hipnosedantes, y, sobre todo, la pérdida de peso en los casos en que haya obesidad o sobrepeso. El tratamiento principal del OSAS en adultos es la administración de una presión positiva continua en la vía aérea durante el sueño (CPAP, *Continuous Positive Airways Pressure*) mientras que en niños es más común la solución quirúrgica (tonsilectomía, adenoidectomía), en los casos pertinentes.

Medidas generales

Más de dos tercios de los pacientes con OSAS son obesos. La obesidad se reconoce como uno de los factores de riesgo habituales para el OSAS y la pérdida de peso mejora e incluso elimina las apneas en algunos pacientes. Asimismo, también tiene una influencia positiva en la frecuencia e intensidad del ronquido simple. Por esta razón, aunque la relación fisiopatológica entre obesidad y OSAS no está totalmente aclarada, y a pesar de las dificultades de algunos pacientes para conseguir reducir su peso, esta medida debe recomendarse encarecidamente en todos los casos. Está perfectamente documentado que la posición en decúbito supino incrementa el ronquido y del mismo modo se ha constatado en los pacientes con OSAS que el ratio de apneas y/o hipopneas es mayor en supino que en decúbito lateral. El alcohol debe ser suprimido en todos los casos, pues induce la aparición de apneas en individuos que sin su consumo sólo serían roncadores e incrementa el número y la duración de las apneas en pacientes con OSAS. Parece que esto se produce por una acción reductora selectiva sobre la musculatura dilatadora de la UA.

Mecanismos de presión aérea positiva

La PAP se administra en tres tipos de artificios: CPAP, presión aérea positiva de dos niveles (BPAP, *Bilevel Positive Airway Pressure*) y presión aérea positiva autoajustable automáticamente (APAP, *Automatic Positive Airway Pressure*). La CPAP, descrita como tratamiento del OSAS en 1981 [89], actúa como una astilla neumática que previene el

colapso faríngeo y es sumamente eficaz, por lo que en la actualidad ha relegado la traqueotomía a una práctica excepcional. Sus efectos beneficiosos sobre la calidad del sueño, la somnolencia y el rendimiento diurnos son muy evidentes desde la primera noche de aplicación, y también mejora el resto de síntomas (cefalea matutina, nocturia, sudoración, disminución de la libido, etc.). Hay estudios que sugieren que a largo plazo influye positivamente sobre la hipertensión, pero no hay datos concluyentes sobre la mortalidad. No hay un consenso absoluto sobre los criterios a aplicar para la graduación óptima de la presión de CPAP. Eliminar las apneas, hipopneas, los RERAs y el ronquido en todas las fases del sueño y en todos los decúbitos parece un buen criterio y el más usado. La presión óptima oscila entre 5 y 15 cmH₂O y sólo un porcentaje menor del 1% de los pacientes puede necesitar presiones superiores a 15 cmH₂O. La graduación debe realizarse en el laboratorio de sueño mediante control polisomnográfico de una noche entera, pero dados los costes, en ocasiones se recurre a procedimientos limitados como agrupar en una sola noche el registro diagnóstico y el de graduación de CPAP (split-night), o fórmulas aritméticas predictoras basadas en datos antropométricos y polisomnográficos, procedimientos que están lejos de ser adecuados y validados. La BPAP es una modificación del método anterior, se describió en 1990 y se basa en que la presión liberada por el aparato es diferente entre la inspiración y la espiración, durante esta última es más baja. Parece que la BPAP es menos efectiva que la CPAP para mantener la permeabilidad de la UA y, por tanto, no se considera la primera elección para tratar el OSAS, sino que se reserva su uso para aquellos casos en que hay dificultades para tolerar la CPAP y también cuando hay insuficiencia respiratoria asociada (enfermedades pulmonares restrictivas y síndromes de hipoventilación asociados con hipercapnia). En los últimos años se ha desarrollado un gran esfuerzo por depurar los mecanismos de APAP, los cuales tratan de superar el concepto simplista de un único nivel de CPAP para toda la noche, y consideran que ésta puede variar en función de diversos factores: posición corporal, fase de sueño, peso corporal, privación de sueño y fluctuaciones de la congestión nasal [90]. Algunos estudios han confirmado que la APAP es tan efectiva como la determinación manual de la graduación única de CPAP, tanto en la corrección de los episodios respiratorios como en la mejoría del sueño y de la somnolencia diurna. Sin embargo, tiene un coste económico elevado y la evidencia actual sobre su eficacia no justifica su uso frente a la CPAP tradicional, lo que no obstante puede cambiar en el futuro. Actualmente puede utilizarse en pacientes que no toleran altas presiones en la CPAP o en aquellos cuya presión ideal es muy variable.

Cirugía en la vía aérea superior

La amigdalectomía con o sin adenoidectomía es la técnica de elección para el tratamiento del OSAS en el niño cuando se demuestra una hipertrofia significativa de estas estructuras linfoides [83,85,86,91]. La adenoidectomía practicada de forma exclusiva no ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los casos. En pacientes que presentan hipertrofia adenoamigdalár, sin otra patología intercurrente, se produce normalización de los parámetros de la PSG en el 75-100% de los casos. Esta curación objetiva se asocia a la resolución de los

síntomas. La ausencia del ronquido postoperatorio se correlaciona bien con el éxito de la cirugía, de manera que se ha comprobado un valor predictivo negativo del ronquido tras la adenoamigdalectomía del 100 %. Respecto a los niños obesos, aunque a priori cabría esperar un resultado poco satisfactorio, se ha comprobado que para la mayoría de ellos la adenoamigdalectomía es también la terapia de primera línea. La naturaleza del OSAS implica la existencia de riesgos posquirúrgicos; los más frecuentes son los relacionados con la anestesia general, la hemorragia y la odinofagia intensa. Recientemente se ha introducido en el arsenal quirúrgico el uso de técnicas nuevas que utilizan la radiofrecuencia (ondas de radio). Esta nueva tecnología utiliza la energía de la radiofrecuencia en combinación con el suero salino fisiológico, lo que permite una disección menos agresiva para los tejidos circundantes sin producir carbonización de éstos. Gracias a ello se consigue un número menor de visitas debidas a problemas posquirúrgicos, menos dolor y recuperación postoperatoria más rápida que con otros métodos convencionales. Por otra parte, no hay que olvidar la posibilidad de un empeoramiento del OSAS y de un edema pulmonar en el postoperatorio inmediato.

En proporción mucho menor a la amigdalectomía se han realizado otras técnicas de forma individualizada y en patologías determinadas. La uvulopalatofaringoplastia [92] conlleva la exéresis más o menos extensa de la úvula, el paladar blando y las amígdalas palatinas, y su eficacia no se ha evaluado en el niño. La cirugía mayor maxilofacial, las correcciones de la hendidura palatina, los avances maxilares, etc., no siempre corrigen el OSAS. La traqueotomía resulta imprescindible en niños con malformaciones craneofaciales importantes como el síndrome de Pierre Robin, las displasias óseas o en enfermedades que cursan con déficit neurológico. En la mayoría de los casos se trata de un tratamiento transitorio que se mantiene hasta que se produce un crecimiento suficiente de las estructuras craneofaciales, cuyo defecto produce la obstrucción, o hasta que se realiza el tratamiento quirúrgico corrector de éstas. La traqueotomía obtiene un 100 % de efectividad, pero comporta no pocas limitaciones en la calidad de vida del niño. Todos los niños deben evaluarse clínicamente después de la cirugía para valorar si se necesita un tratamiento adicional. Los pacientes de riesgo alto deben evaluarse además con una PSG.

Dispositivos orales

Los dispositivos orales, habituales para corregir los desequilibrios dentales, se han introducido en los últimos años en el tratamiento del ronquido y la apnea, y se han utilizado diseños específicos que pretenden modificar la posición de la lengua, la mandíbula y otras estructuras de la UA, de forma que ésta se ensanche y se reduzca su resistencia. Estos métodos se muestran efectivos en casos de roncopatía, mientras que en los OSAS son menos efectivos que la CPAP, pero mejor tolerados. Se recomienda su uso en casos de ronquido simple, en OSAS leves que no responden a medidas generales, como la pérdida de peso o el tratamiento postural al dormir y también en casos moderados o severos que no toleran o rechazan el tratamiento con CPAP y no son candidatos a las técnicas quirúrgicas.

1.3.6 Otros trastornos del sueño

El OSAS es el desorden del sueño que presenta una mayor prevalencia, pero existen otros muchos desordenes del sueño dada la complejidad que presenta el ciclo vigilia-sueño y la gran cantidad de factores que influyen en el mismo. La American Academy of Sleep Medicine, publicó en 2005 la segunda edición de la International Classification of Sleep Disorders [1] donde se clasifican los diferentes desordenes en 4 grupos principales.

- Las disomnias representan las alteraciones primarias o mayores del sueño asociadas con la perturbación del sueño nocturno o con una vigilia deteriorada. Incluye los trastornos mayores del sueño, especialmente en las denominadas ‘intrínsecas’, alteraciones que producen dificultad en la iniciación o el mantenimiento del sueño, o somnolencia excesiva. En la Tabla 1.1 se recoge la clasificación de las disomnias según la clasificación internacional de los desordenes del sueño.
- Las parasomnias consisten en alteraciones en las que no se han demostrado afecciones de los procesos del sueño y la vigilia, pero que se presentan durante el sueño y que, en general, producen manifestaciones o consecuencias desagradables para quien las padece. Algunas son más conocidas que la mayoría de los trastornos del sueño, como el sonambulismo, las pesadillas o los terrores nocturnos, pero otras, como los movimientos periódicos de los miembros, la narcolepsia o la apnea del sueño de la infancia, son tan ignoradas y, a veces, mal interpretadas, como cualquier patología propia del sueño. En la Tabla 1.2 se recoge la clasificación de las parasomnias según la clasificación internacional de los desordenes del sueño.
- Los trastornos asociados a alteraciones medicopsiquiátricas se relacionan con enfermedades específicas y ya definidas. En la Tabla 1.3 se recoge la clasificación de los trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de otras especialidades médicas según la clasificación internacional de los desordenes del sueño.
- En los trastornos del sueño propuestos aparecen agrupados cuadros de diferente tipo y origen, acerca de los cuales aún no se han definido las investigaciones y la bibliografía existentes. En la Tabla 1.4 se recoge la clasificación de los trastornos del sueño propuestos según la clasificación internacional de los desordenes del sueño.

1.4 Señales derivadas de técnicas fotopleletismográficas

La fotopleletismografía, que fue desarrollada por Hertzman [93], es una técnica de medida óptica que permite detectar cambios en el volumen sanguíneo del lecho vascular de los tejidos [94]. Presenta múltiples aplicaciones clínicas y se utiliza en dispositivos médicos como el oxímetro de pulso, sistemas de diagnóstico vascular y sistemas de medida continua de la presión sanguínea (BP, *Blood Pressure*). La adquisición de la señal PPG solo requiere

Tabla 1.1: Disomnias, según la clasificación internacional de los desordenes del sueño [1].**Disomnias**

Trastornos intrínsecos del sueño	Insomnio psicofisiológico
	Percepción alterada del sueño
	Insomnio idiopático
	Narcolepsia
	Hipersomnia recurrente
	Hipersomnia idiopática
	Hipersomnia postraumática
	Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño
	Síndrome de apnea central durante el sueño
	Síndrome de hipoventilación alveolar central
	Movimientos periódicos de los miembros
	Síndrome de las piernas inquietas
	Trastornos intrínsecos del sueño no especificados
Trastornos extrínsecos del sueño	Higiene inadecuada del sueño
	Narcolepsia
	Trastornos del sueño asociados a factores ambientales
	Insomnio de la altitud
	Trastornos del sueño por adaptación al estrés
	Síndrome del sueño insuficiente
	Trastornos del sueño ligados a horarios rígidos
	Trastornos del inicio del sueño
	Insomnio por alergia alimentaria
	Síndrome de la ingesta nocturna recurrente (comida y bebida)
	Trastornos del sueño en la dependencia a hipnóticos
	Trastornos del sueño en la dependencia a estimulantes
	Trastornos del sueño en la dependencia al alcohol
	Trastornos del sueño de origen tóxico
Trastornos extrínsecos del sueño no especificados	
Trastornos del ritmo circadiano	Síndrome del cambio rápido de husos horarios (jet lag)
	Trastornos del sueño en los trabajos con turnos rotativos
	Patrón irregular del sueño y la vigilia
	Síndrome del retardo de fase del sueño
	Síndrome del adelanto de fase del sueño
	Trastornos del sueño por falta del esquema de 24 horas
Trastornos del ritmo circadiano no especificados	

Tabla 1.2: Parasomnias, según la clasificación internacional de los desordenes del sueño [1].

Parasomnias	
Trastornos del despertar	Despertar confuso o incompleto Sonambulismo Terrores nocturnos
Trastornos en la transición vigilia-sueño	Movimientos rítmicos durante el sueño Sobresaltos hípnicos o mioclonías del adormecimiento Somniloquia Calambres nocturnos en los miembros inferiores
Parasomnias asociadas al sueño REM	Pesadillas Parálisis del sueño Trastornos eréctiles durante el sueño REM Erecciones dolorosas durante el sueño REM Parada sinusal durante el sueño REM Trastornos del comportamiento durante el sueño REM
Otras parasomnias	Bruxismo Enuresis Síndrome de la deglución anormal asociada al sueño Distonía paroxística nocturna Síndrome de la muerte súbita nocturna inexplicada Ronquido primario Apnea del sueño del recién nacido Síndrome de hipoventilación central congénita Síndrome de la muerte en la cuna del lactante Mioclonía benigna neonatal durante el sueño Otras parasomnias no especificadas

Tabla 1.3: Trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de otras especialidades médicas, según la clasificación internacional de los desordenes del sueño [1].

Trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas, neurológicas y de otras especialidades médicas

Trastornos del sueño asociados a enfermedades psiquiátricas	Psicosis
	Trastornos del humor o afectivos
	Alteraciones con ansiedad-angustia
	Crisis de pánico
	Alcoholismo crónico
Trastornos del sueño asociados a enfermedades neurológicas	Enfermedades degenerativas cerebrales
	Demencia
	Enfermedad de Parkinson
	Insomnio familiar fatal
	Epilepsia relacionada con el sueño
	Estatus eléctrico epiléptico durante el sueño
Cefaleas ligadas al sueño	
Trastornos del sueño asociados a enfermedades de otras especialidades médicas	Enfermedad del sueño (tripanosomiasis)
	Isquemia cardíaca nocturna
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Asma durante el sueño
	Reflujo gastroesofágico durante el sueño
	Úlcera péptica
	Fibromialgia

Tabla 1.4: Trastornos del sueño propuestos, según la clasificación internacional de los desordenes del sueño [1].**Trastornos del sueño propuestos**

Poca necesidad de sueño
Mucha necesidad de sueño
Síndrome de subvigilia
Mioclonías fragmentarias
Hiperhidrosis durante el sueño
Trastornos del sueño asociados a la menstruación
Trastornos del sueño asociados al embarazo
Alucinaciones hipnagógicas terroríficas
Taquipnea neurogénica del sueño
Laringoespasma durante el sueño
Síndrome de atragantamiento durante el sueño

unos pocos componentes opto-electrónicos: una fuente de luz que ilumina el tejido y un detector óptico que mide pequeñas variaciones en la intensidad de luz recibida asociadas a cambios en la perfusión del volumen sanguíneo. La señal PPG se obtiene mediante sistemas de pulsioximetría de forma no invasiva. La forma de onda de la señal PPG presenta dos componentes [94]: una debida a la componente pulsátil de los vasos sanguíneos, es decir, el pulso arterial, que es causada por los latidos cardíacos y produce variaciones rápidas en la señal (componente AC) y la otra es debida a la componente no-pulsátil del volumen sanguíneo y a la atenuación producida en los tejidos que envuelven las arterias, generando una señal con cambios lentos (componente DC). A pesar de su simplicidad y de ser ampliamente utilizada en la rutina clínica el origen de las diferentes componentes de la PPG todavía no se conoce completamente. No obstante es ampliamente aceptado que proporciona una valiosa información acerca del sistema cardiovascular [95, 96].

1.4.1 Consideraciones ópticas de la PPG

La interacción de la luz con el tejido biológico es compleja e incluye los procesos ópticos de difusión, absorción, reflexión, transmisión y fluorescencia. Los fotones emitidos en la piel por una fuente de luz son difundidos y absorbidos por los tejidos y la sangre. En la medida de la PPG, la asunción básica es que la absorción de la luz debida a la sangre es mayor que la de los tejidos circundantes para determinadas longitudes de onda. De esta forma, la cantidad de luz que llega al fotodetector es una medida del volumen sanguíneo en la región de medida de acuerdo con la ley de Lambert-Beer, ecuación 1.1. Esta ley establece que existe una dependencia logarítmica entre la transmisión, \mathcal{R}_p , de la luz a través de una sustancia y el producto del coeficiente de absorción de la sustancia, α , y la distancia que

recorre la luz a través del material, l . El coeficiente de absorción se puede escribir como el producto del coeficiente de absorción molar de la sustancia o absorbancia molar, ϵ , y la concentración del mismo, c ,

$$\mathcal{R}_p = \frac{P_r}{P_t} = 10^{-\alpha l} = 10^{-\epsilon c l}. \quad (1.1)$$

Donde P_t y P_r son la potencia transmitida y recibida respectivamente. Por tanto, la señal registrada presenta una relación directa con la perfusión sanguínea, cuanto mayor es el volumen sanguíneo mayor es la absorción de la luz. Sin embargo, los intentos de cuantificar (calibrar) la amplitud del pulso de la onda han sido infructuosos [93, 97–99].

La longitud de onda de la radiación óptica es un factor muy importante en las interacciones entre la luz y los tejidos por tres razones fundamentales:

- Ventana óptica del agua. El agua es el componente principal de los tejidos y presenta una elevada absorción en las longitudes de onda del ultravioleta y el infrarrojo lejano. Sin embargo existe una ventana en el espectro de absorción del agua que permite a la luz visible (rojo) y al infrarrojo próximo pasar más fácilmente. Por tanto la medida del flujo y volumen sanguíneo se facilita a estas longitudes de onda de manera que esta es la zona de trabajo de las fuentes de luz en la señal PPG.
- Longitud de onda isobéctica. Existen diferencias significativas en la absorción de la oxihemoglobina (HbO_2) y la hemoglobina desoxigenada o reducida (Hb) excepto para las longitudes de onda isobécticas. A longitudes de onda próximas a 805 nm la señal no se ve afectada por los cambios en la saturación de oxígeno de la sangre. Estas diferencias de absorción entre la HbO_2 y la Hb son las que realizando medidas a dos longitudes de onda permiten determinar la señal de saturación de oxígeno, es decir, el porcentaje de hemoglobina oxigenada, ver Figura 1.7.
- Profundidad de penetración en los tejidos. Dada una intensidad de radiación óptica la profundidad a la que la luz penetra en un tejido depende de la longitud de onda de la misma. El volumen de la zona de influencia de la señal PPG dependerá del diseño del dispositivo, esta puede ser de 1 cm^3 para los sistemas de transmisión.

1.4.2 Adquisición de la señal PPG

Los sensores modernos de la señal PPG emplean tecnologías de semiconductores de bajo coste mediante diodos emisores de luz (LED, *Light-Emitting Diode*) y fotodetectores adaptados trabajando a longitudes de onda próximas al infrarrojo. Webster [100] realizó una excelente revisión sobre la tecnología de sensores ópticos para la PPG y oximetría de pulso.

Los LEDs convierten la energía eléctrica en energía óptica, tienen un ancho de banda estrecho (típicamente 50 nm), son compactos, presentan una larga duración (tiempo de vida 10^5 h), trabajan en un amplio rango de temperaturas con pequeños desplazamientos

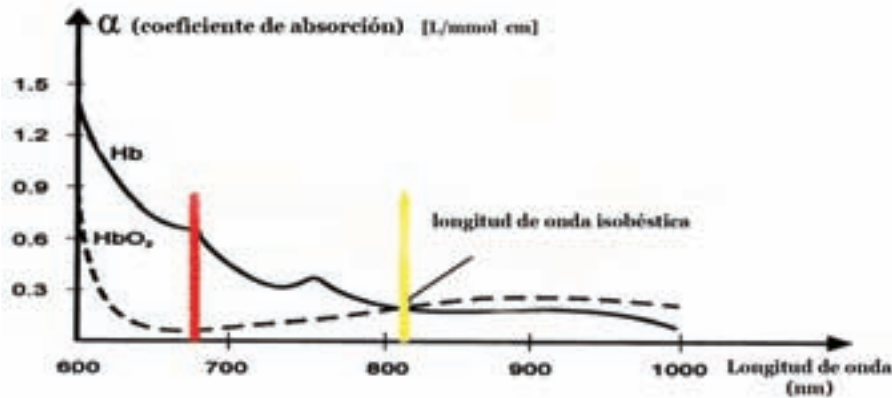


Figura 1.7: Propiedades ópticas de la oxihemoglobina (HbO₂) y la hemoglobina reducida (Hb). En torno a los 805 nm los coeficientes de absorción de ambas formas de hemoglobina coinciden (longitud de onda isobéctica), mientras que su diferencia es máxima en torno a los 660 nm.

en la longitud de onda del pico de emisión y son robustos. La intensidad promedio de los LED debe ser constante y preferiblemente lo suficientemente pequeña como para minimizar el efecto de calentamiento local del tejido.

La respuesta espectral del fotodetector debe de estar adaptada a la del emisor. El fotodetector convierte la energía lumínica en una corriente eléctrica. Estos dispositivos son compactos, de bajo coste, muy sensibles y presentan una rápida respuesta en tiempo. El fotodetector se conecta con un circuito de bajo ruido que incluye un amplificador de transimpedancia y un circuito de filtrado. Un filtro paso alto reduce la componente dominante de DC y permite a la componente pulsátil AC aumentar hasta un valor nominal de 1 V pico a pico. Se requiere un diseño cuidadoso del filtrado para eliminar el ruido de alta frecuencia y la interferencia de la red eléctrica. La figura 1.8(a) muestra el diseño de un amplificador de transimpedancia y la figura 1.8(b) muestra las etapas fundamentales del sistema de medida de la PPG, incluyendo el filtrado paso bajo, el filtrado paso alto, la amplificación, inversión de la señal y el interfaz. La elección de la frecuencia de corte del filtro paso alto resulta particularmente importante y representa un compromiso de diseño; un filtrado excesivo puede distorsionar la morfología de la onda de pulso pero un filtrado insuficiente produce un dominio de la componente DC sobre el pulso AC [101].

Existen dos configuraciones básicas para la PPG: el modo de transmisión (transiluminación) donde el tejido (por ejemplo el dedo) se encuentra entre la fuente y el detector y el modo de reflexión donde el LED y el detector se encuentran uno junto al otro. Evidentemente el modo de transmisión impone más restricciones respecto a la posición corporal del sensor para obtener la PPG.

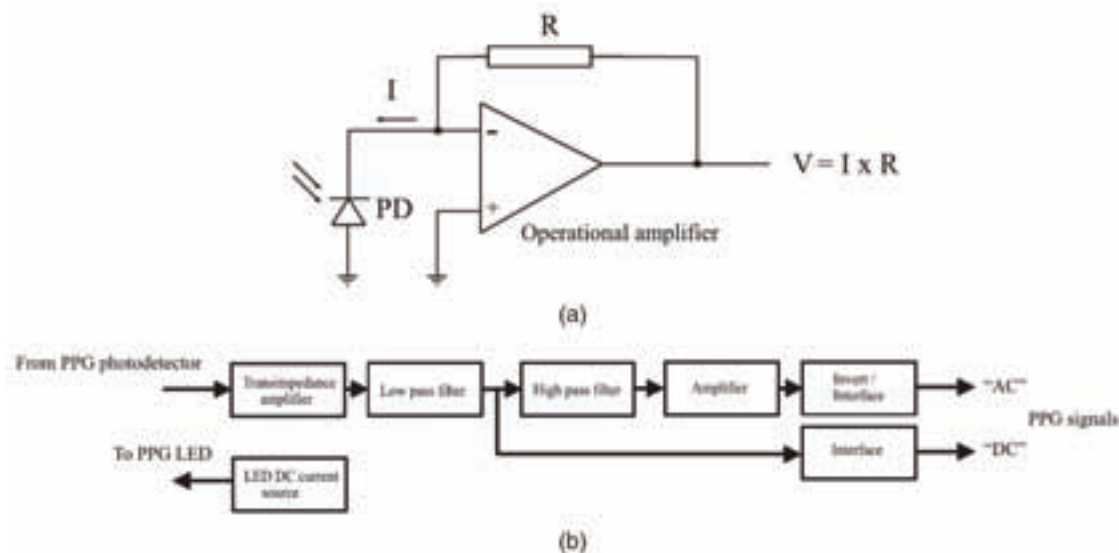


Figura 1.8: Etapas electrónicas de un sistema típico de medida de la PPG (reproducido de [96]). (a) Etapa de amplificador de transimpedancia que convierte la intensidad lumínica recibida en el fotodiodo (PD) en una tensión de salida ($V=I \times R$). (b) Etapas fundamentales del sistema de medida de la PPG.

1.4.3 Caracterización de la señal PPG

La forma de onda de la señal PPG presenta dos componentes [94]: una debida a la componente pulsátil de los vasos sanguíneos, es decir, el pulso arterial, que es causada por los latidos cardíacos y produce variaciones rápidas en la señal (componente AC). La segunda es debida a la componente no-pulsátil del volumen sanguíneo y a la atenuación producida en los tejidos que envuelven las arterias, generando una señal con cambios lentos (componente DC), ver Figura 1.9. Las oscilaciones en la señal PPG reflejan las oscilaciones del volumen sanguíneo arterial de manera continua, que dependen de la presión sanguínea en el ciclo cardíaco y del grado de contractibilidad de las arterias, que a su vez es regulado por la actividad del sistema nervioso autónomo (ANS, *Autonomic Nervous System*). Pese a que la medida de valores absolutos de flujo sanguíneo es complicada, es posible analizar valores relativos a lo largo del tiempo.

La morfología del pulso AC de la señal PPG se debe a dos fases: la fase anacrótica que comprende la subida del pulso y la fase catacrótica que comprende el descenso del pulso. La primera fase corresponde con la sístole y la segunda con la diástole y las reflexiones de la onda. En la fase catacrótica es frecuente que aparezca un nodo dicrótico en sujetos sin problemas de distensibilidad arterial. En la Figura 1.10 se muestra el contorno de diferentes pulsos normalizados de dos sujetos registrados en orejas, dedos de la mano y dedos de los pies. Es sabido que la onda de presión de pulso modifica su morfología y características

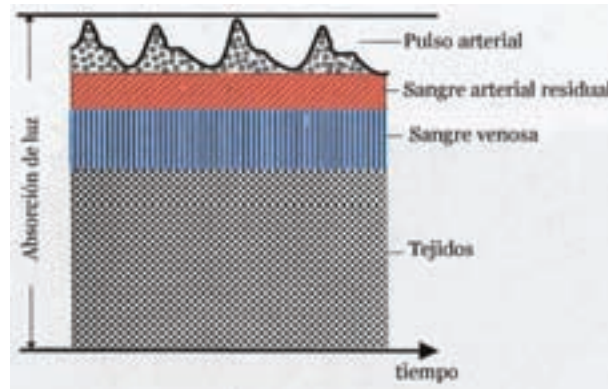


Figura 1.9: Componentes de la señal PPG.

temporales mientras se propaga hacia la periferia. Estos cambios se cree que se producen principalmente por reflexiones de la onda de pulso y el estrechamiento de las arterias. El pulso de BP tiene muchas similitudes con el pulso de volumen sanguíneo de la PPG, presentando cambios similares asociados a enfermedades vasculares como amortiguamiento y pérdida de pulsatilidad.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones de la señal PPG son los artefactos. Movimientos transitorios del sensor se reflejan en la señal como una distorsión de las oscilaciones que limitan en muchos casos sus aplicaciones prácticas, ver Figura 1.11. Las causas principales de dichos artefactos son las flexiones del dedo, presiones en las sondas o en el sensor y movimientos de la mano. Resulta esencial una detección automática de los artefactos de movimiento y su separación de los segmentos de alta calidad en registros con gran variabilidad de la onda de pulso. Sin embargo se trata de un problema no trivial de procesamiento de señal que ha sido abordado en diferentes trabajos [103–107].

1.4.4 La señal tonometría arterial periférica

La señal tonometría arterial periférica determina el tono vascular arterial en la periferia mediante un método fotopleletismográfico aplicado al dedo de la mano [45] de forma muy parecida a la señal PPG. A continuación se describe brevemente esta señal dada su estrecha relación con el motivo de esta tesis aunque no ha sido utilizada en la misma. A lo largo de la realización de esta tesis se llevaron a cabo varias negociaciones para utilizar esta tecnología desarrollada recientemente por Itamar-Medical LTD. Sin embargo, resultó imposible ya que aunque podíamos disponer del equipo de medida no se nos permitió el acceso a la señal PAT.

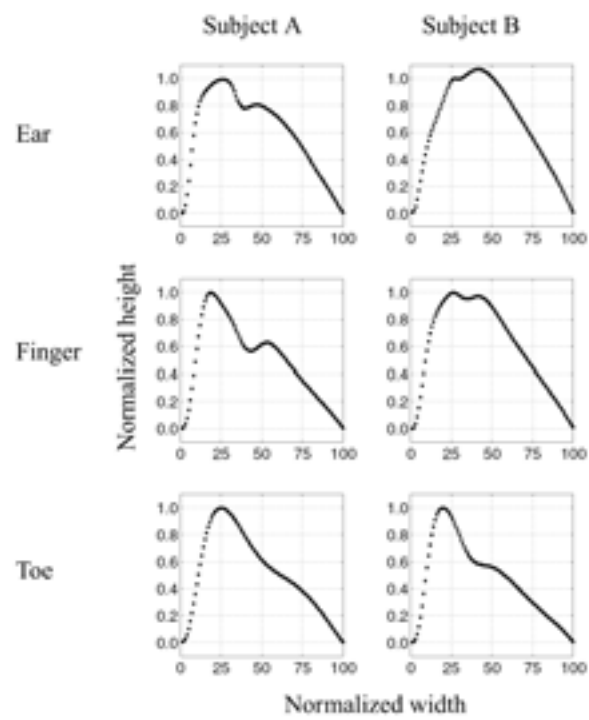


Figura 1.10: Morfologías del pulso PPG en dos sujetos (reproducido de [102]).

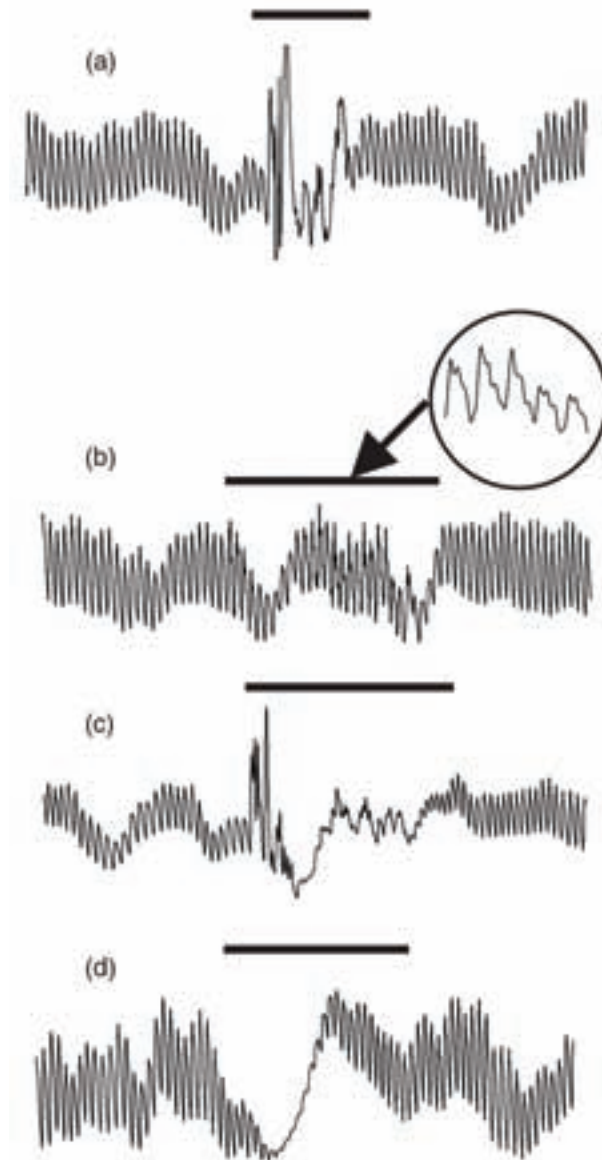


Figura 1.11: Ejemplos de artefactos de la señal PPG (reproducido de [96]). Todos los casos corresponden a 1 minuto de la señal PPG registrada en el dedo índice en donde las zonas artefactas se han marcado con una línea horizontal. (a) Episodio de movimiento brusco o tirón del cable del dispositivo PPG de 15 segundos de duración. (b) Temblor de la mano o el dedo. (c) Un ataque de tos. (d) Cambio acusado en el patrón respiratorio.

Adquisición de la señal PAT

La señal PAT se obtiene mediante técnicas de fotopleletismografía aplicadas en el dedo de la mano al que se ha añadido un sistema neumático de presión que permite mantener una presión constante sobre el dedo. El dispositivo de medida se compone de tres compartimentos: dos medio cilindros longitudinales que se cierran en la parte final y un dedal que cubre la falange distal, ver Figura 1.12. Cada uno de estos elementos presenta una membrana interna rodeada de una pared rígida. El sistema neumático de presión es el que infla la membrana y mantiene una presión constante.

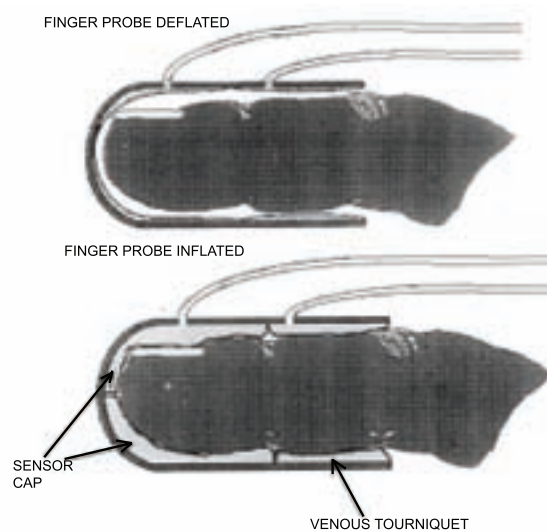


Figura 1.12: Diagrama del dispositivo de adquisición de la señal PAT (reproducido de [45]).

El dispositivo de medida de la señal PAT desarrollado, Watch-PAT (Itamar-Medical, Caesarea, Israel), se coloca en la muñeca con una batería recargable y una tarjeta de memoria flash. El sistema presenta dos sensores de dedo, uno es el dispositivo PAT y el segundo se trata de un oxímetro estándar, además incorpora un actígrafo que registra los movimientos de la muñeca, ver Figura 1.13. Las señales registradas son la señal PAT, el ritmo cardiaco, la saturación de oxígeno y una estimación del estado sueño-vigilia basado en la señal de actigrafía.

Caracterización de la señal PAT

La señal PAT se basa en el registro de una señal fotopleletismográfica mientras se aplica una presión subdiastólica constante de unos 40 mmHg en el dedo de la mano. La presión aplicada es lo suficientemente pequeña como para evitar un bloqueo del retorno venoso. El dispositivo óptico mide los cambios en el volumen pulsátil, al igual que ocurre con la



Figura 1.13: Sistema de registro ambulatorio Watch-PAT (reproducido de [51]).

PPG, mientras la presión constante aplicada reduce la tensión de las paredes arteriales, de manera que se incrementa el rango dinámico de la medida incrementando la relación señal a ruido de la PPG original. Al aplicar una presión sobre el dedo mientras se están registrando las señales impide los movimientos del sensor, de manera que también se reducen los artefactos de movimiento, que representan una seria limitación en las señales PPG.

Los dedos se encuentran poblados con una gran cantidad de receptores alfa-adrenérgicos necesarios para la regulación del tono vascular y que por tanto reflejan la actividad simpática del sistema nervioso. Además el flujo sanguíneo de los dedos es regulado dentro de un rango muy amplio para ayudar a la termorregulación del cuerpo. Por tanto el rango dinámico de la señal PAT es considerable.

Como la señal PAT refleja el tono vascular en el dedo, se encuentra influida por la BP, la resistencia vascular periférica, el volumen sanguíneo en el dedo y la activación del ANS.

1.4.5 Aplicaciones clínicas

La señal PPG ha sido empleada en aplicaciones clínicas muy diferentes, incluyendo la monitorización fisiológica clínica, la evaluación vascular y la función autónoma. Las aplicaciones de la señal PAT se han centrado en su relación con los desordenes del sueño.

Monitorización fisiológica clínica

La *saturación de oxígeno* ha representado uno de los avances tecnológicos más significativos en la monitorización clínica de los pacientes de las últimas décadas. La SaO_2 se puede determinar utilizando dos fuentes de luz a diferente longitud de onda, rojo e infrarrojo

cercano. Las amplitudes de las señales AC son sensibles a los cambios en la SaO_2 debido a las diferencias de absorción de la HbO_2 y Hb a esas longitudes de onda.

La componente AC de la señal PPG es sincrónica con el latido cardíaco y por tanto puede ser una fuente de información del *ritmo cardíaco* [104, 108–112]. El ritmo cardíaco es una variable clínica muy importante y de gran utilidad para la monitorización de un paciente. Precisamente la discordancia de este ritmo con el ritmo cardíaco tomado con otros medios es un método adicional de comprobar el incorrecto funcionamiento del oxímetro. Cada oscilación del fotopleletismograma representa un latido del corazón, que impulsa la sangre hacia los tejidos a través de las arterias durante la fase de sístole, haciendo que aumenten su diámetro para alojar un mayor volumen de sangre. Esto queda representado por un pico en la absorción de luz, o lo que es lo mismo, un pico en la señal fotopleletismográfica. La detección de estos máximos posibilita la obtención del pulso cardíaco con un retardo dependiente del punto de medida.

La *presión sanguínea* es otro parámetro clínico de gran importancia. Se han descrito varias aproximaciones a la medida no invasiva de la presión arterial basada en la PPG [113, 114]. La tecnología FinapresTM (FINger Arterial PRESsure) permite la medida de la onda de presión arterial en el dedo de forma continua. Se basa en la descarga vascular dinámica de las paredes arteriales del dedo usando un dedal inflable que contiene un sensor de PPG [115, 116].

El *gasto cardíaco* es la cantidad de sangre que el corazón bombea en la aorta por unidad de tiempo. Para un adulto sano en reposo este valor se encuentra en unos 5 litros por minuto pero puede verse afectado por enfermedades cardiovasculares. Una medida precisa, fiable y no invasiva de este parámetro es clínicamente muy importante. Existe un debate sobre la precisión de la medida del gasto cardíaco basada en la PPG. El volumen sistólico se puede estimar mediante un análisis latido a latido del contorno del pulso de la PPG de forma que el gasto cardíaco se obtiene multiplicando el volumen sistólico por el ritmo cardíaco. Se han investigado diferentes métodos como el Pressure Recording Analytical Method (PRAM) o el ModelFlowTM.

La *respiración* produce variaciones en la circulación periférica lo que hace posible una monitorización de la respiración a partir de la PPG [108, 110, 117, 118]. Las variaciones de intensidad inducidas por la respiración en la baja frecuencia (RIIV, *Respiratory-Induced Intensity Variations*) de la señal PPG han sido documentadas en varios estudios [119, 120]. Se considera que las RIIV incluyen la contribución del retorno venoso al corazón por las alteraciones en la presión intratorácica y también por cambios en el control del tono simpático de los vasos sanguíneos cutáneos.

Evaluación vascular

La *arterioesclerosis* puede producir progresivamente dolor de piernas inducido por el ejercicio, dolor en situación de reposo y daño de los tejidos en forma de úlceras isquémicas o gangrena. La arterioesclerosis, también conocida como enfermedad de oclusión de las arterias periféricas, presenta un aumento de la prevalencia con la edad, especialmente en

la cuarta o quinta década de la vida. La detección de la enfermedad es posible mediante la PPG ya que el pulso periférico normalmente se reduce y retarda conforme incrementa la severidad de la enfermedad vascular. Se han estudiado diferentes características de la onda de pulso de la señal PPG como el tiempo de subida, características frecuenciales, el ratio anchura entre altura del pulso, la amplitud y la forma.

La *distensibilidad arterial* cambia con la edad. Con el paso del tiempo las arterias se hacen menos flexibles. Una medida objetiva de la edad arterial es importante ya que la rigidez arterial está asociada con la hipertensión, un factor de riesgo para infartos y enfermedades cardiacas. Cuanto más rígidas son las arterias más rápido viaja la onda de pulso, lo que reduce la PTT. La morfología de la onda de pulso de la PPG también ha sido estudiada para la evaluación de la distensibilidad arterial.

La PPG ha mostrado posibilidades en la medida de la *función endotelial*. El endotelio es una capa especializada del epitelio muy fina, que comprende una única capa de células que cubren el interior de los vasos sanguíneos y forman un interfaz entre la circulación sanguínea en el lumen y la pared del vaso. El endotelio participa en muchos aspectos relacionados con el sistema vascular y la disfunción endotelial se considera un marcador temprano de arterioesclerosis y se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La función endotelial se evalúa de forma no invasiva mediante la medida del diámetro de la arteria braquial con ultrasonidos antes y después de la oclusión del flujo sanguíneo del brazo. La medida con la PPG es mucho menos costosa, ya que se pueden cuantificar los efectos de la vasodilatación como reacción a la hiperaemia mediante el análisis de la forma de la onda de pulso. Este análisis incluye la comparación de la amplitud del pico reflejado con respecto al pico sistólico o cuantificar el grado máximo de amortiguamiento del pulso.

La componente DC de la señal PPG se puede emplear para medir de manera no invasiva la *insuficiencia venosa* crónica de las extremidades inferiores. Esta insuficiencia a menudo ocasiona un reflujo sanguíneo a través de valvulas dañadas de las piernas lo que no permiten que la sangre vuelva al corazón. Los cambios en el volumen sanguíneo de las extremidades con la postura pueden ser seguidos con la PPG debido a los cambios asociados en la absorción de la luz.

La *condición vasoespástica* o sensibilidad al frío también conocida como fenómeno de Raynaud ha sido investigada mediante múltiples técnicas ópticas, incluyendo la PPG. La amplitud del pulso y la pendiente de subida han mostrado ser buenos marcadores en la detección del fenómeno.

Se han propuesto muchas técnicas para la medida de la *microcirculación*. La anatomía y fisiología del flujo sanguíneo microvascular son complejas, con diferencias en el sistema nutricional y termorregulatorio de las distintas partes del cuerpo. La amplitud de la onda PPG se encuentra correlada con la medida del flujo mediante técnicas de laser doppler.

Función autónoma

Se ha establecido que la señal PPG tiene una naturaleza compuesta donde la componentes de baja frecuencia están relacionadas con la respiración, el control de la BP y la termorregulación y las componentes de alta frecuencia están relacionadas con la frecuencia cardíaca [121].

El análisis de la baja frecuencia y las fluctuaciones espontáneas de la señal en relación con la *función vasomotora y la termorregulación* han sido ampliamente estudiados. Se han empleado diversas técnicas para caracterizar las variaciones de la amplitud de la señal PPG latido a latido que se atribuyen a la actividad simpática, incluyendo el análisis de la potencia espectral y análisis de la correlación. El incremento de la PTT que sigue al tratamiento de anestesia epidural y la reducción de la variabilidad de la baja frecuencia que sigue a la simpatectomía torácica han mostrado la relación entre estas fluctuaciones y el sistema nervioso simpático. También se ha estudiado las diferencias en las componentes de baja frecuencia de la PPG entre el lado izquierdo y derecho del organismo para la caracterización de pacientes con diabetes [122].

El control fisiológico del *ritmo cardíaco y la presión sanguínea* son fundamentales en la conservación de la homeostasis, y es caracterizado a menudo por la sensibilidad barorrefleja que puede verse disminuida en caso de enfermedad cardiovascular. Como ya se ha comentado con anterioridad la PPG puede emplearse en la medida del ritmo cardíaco y la presión arterial.

La medida de la *ortostasis o desvanecimiento* es un área de investigación del sistema autónomo que está creciendo. Los cambios en el pulso con estrés ortostático han sido medidos en diferentes estudios. Nasimi y colaboradores [123] investigaron la neuropatía simpática en pacientes con diabetes mellitus mediante las características frecuenciales de la PPG durante una prueba de cambio postural. Se encontraron diferencias significativas en las componentes de baja frecuencia de los pacientes sanos al levantarse, pero estas diferencias fueron menores en el grupo patológico.

La PPG presenta un considerable potencial para *medidas neurológicas*, con la posibilidad de aportar nuevos elementos en el entendimiento fisiológico y patofisiológico de los sistemas nerviosos periférico y central. Se sabe que el control autonómico del cerebro es asimétrico, donde el hemisferio izquierdo controla principalmente la función parasimpática y el hemisferio derecho la simpática. En pacientes con migrañas se puede evaluar la función autónoma midiendo el reflejo del nervio parasimpático trigémino a la respuesta vasodilatadora de la frente con la PPG bilateral. Se han encontrado diferencias entre distintos tipos de migrañas mediante el análisis de la función craneal parasimpática.

Aplicaciones clínicas de la señal PAT

La señal PAT se desarrolló para detectar trastornos del sueño mediante la evaluación del ANS. Por tanto sus principales aplicaciones se centran en este campo. Como se comentó con anterioridad, cuando ocurre un arousal como respuesta a la obstrucción de la UA

se produce una activación simpática asociada a un incremento del ritmo cardiaco, un aumento del volumen sistólico y una vasoconstricción. Por tanto los arousals autonómicos o activaciones del sistema nervioso central se pueden reconocer analizando los eventos de atenuación de esta señal [124,125].

Se han realizado diversos estudios donde se relacionan la señal PAT con eventos asociados a desordenes del sueño como los arousals [124,126], las apneas obstructivas [45–48] o una combinación de ambas [49] y su utilidad como método de diagnóstico ambulatorio [50–53].

1.5 La señal electrocardiográfica

La señal electrocardiográfica es la señal eléctrica generada por el corazón y registrada sobre la superficie del cuerpo mediante electrodos localizados siguiendo el criterio de alguno de los sistemas de derivaciones. Esta señal nos proporciona, de forma no invasiva, información de la actividad eléctrica del corazón y su estudio permite el diagnóstico no invasivo de las principales enfermedades cardiacas.

Al campo de trabajo relacionado con la señal ECG se le conoce con el nombre de electrocardiografía. Puede decirse que nació en el siglo XIX, cuando Burdon-Sanderson y Page obtuvieron, en 1878, potenciales cardiacos con la ayuda de electrómetros capilares. Estos potenciales fueron obtenidos por primera vez sobre el cuerpo humano por Waller en 1887, y con una técnica mejorada, usando un galvanómetro, por Einthoven en 1903. Desde estos primeros trabajos hasta la actualidad, la evolución de la técnica en todos sus campos ha permitido un gran avance en la electrocardiografía. La Ingeniería Biomédica se encarga de aplicar las nuevas técnicas y tecnologías a la adquisición, monitorización, procesado y análisis de la señal ECG.

1.5.1 Origen fisiológico

El origen de la señal ECG se encuentra en las células del músculo cardiaco. Estas células tienen la propiedad de ser excitables eléctricamente, produciéndose un flujo de iones a través de su membrana que produce un potencial eléctrico variable entre el interior y el exterior (potencial de acción de la célula) al mismo tiempo que su contracción mecánica. Este hecho puede modelarse en una primera aproximación como un dipolo eléctrico variable. En el proceso de excitación, la membrana celular cambia de polaridad (de -90 a 20 mV en aproximadamente 1 ms), lo que se denomina depolarización, y constituye la fase inicial del potencial de acción. En la fase de recuperación, el potencial de la membrana celular vuelve gradualmente a su estado de reposo, lo que se denomina repolarización. Cuando una célula del músculo cardiaco se excita eléctricamente se produce un efecto de propagación, excitando a las células de las regiones adyacentes. El primer impulso que desencadena el proceso de excitación de todas las células cardiacas ocurre en el nodo sinusal o sinoauricular (SA, *SinoAtrial*), localizado en la proximidad de la vena cava superior y la aurícula derecha. Este impulso pasa, de una forma organizada, del nodo SA a las vías de

conducción en la aurícula, de modo que se activa primero la aurícula derecha y después la izquierda. Posteriormente este impulso es retardado en el nodo aurículo-ventricular (AV, *Atrio Ventricular*), para más tarde continuar por el haz de His y pasar a excitar a los dos ventrículos, provocando la contracción de estos. En la Figura 1.14 se muestra un esquema del corazón en donde se puede apreciar la localización de las principales partes que lo constituyen. En la Figura 1.15 pueden verse los potenciales de acción de diferentes células del corazón.

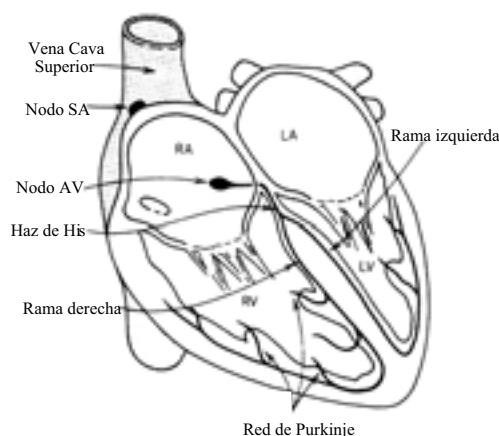


Figura 1.14: Esquema de un corazón humano.

La propagación de esta activación genera dipolos eléctricos variables en todas las células, y estos a su vez generan los correspondientes potenciales de acción. Estos potenciales se encuentran desfasados en el espacio y en el tiempo, según su ubicación y el momento en que se excita cada célula. Esta distribución de dipolos genera un campo eléctrico variable en la superficie del cuerpo, resultado de sumar el efecto de todos los potenciales en el lugar que se considere. Este potencial total dependerá del lugar del cuerpo y del instante de tiempo en que se determine. Midiendo la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo y su evolución temporal, se tiene una señal proporcional a esta diferencia de potencial que constituye la señal electrocardiográfica o ECG. Una descripción más detallada del origen fisiológico del ECG puede encontrarse en [128].

1.5.2 Adquisición de la señal ECG

La adquisición de la señal ECG es una etapa de elevada importancia puesto que la calidad del registro determinará en gran medida la capacidad de análisis del ECG. A continuación se describen brevemente los equipos de adquisición, los sistemas de electrodos y derivaciones y las principales fuentes de ruido que afectan al ECG.

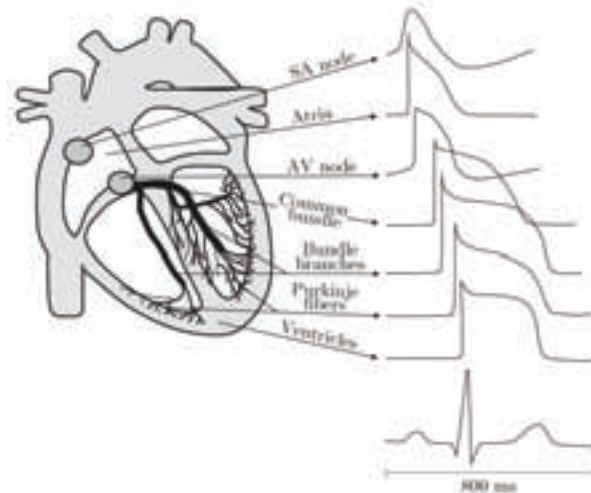


Figura 1.15: Potencial de acción de diferentes células del corazón (reproducido de [127]). Se representa también el potencial medido sobre la superficie del cuerpo.

Equipos de adquisición

La principal función de un equipo de adquisición es amplificar la señal ECG y eliminar el ruido ambiental, biológico y los artefactos presentes en la señal. Generalmente se usa un amplificador diferencial, ya que la señal ECG corresponde a la diferencia de potencial en dos puntos de la superficie del cuerpo [129].

El registro posterior de la señal adquirida puede hacerse sobre papel (de uso frecuente en la rutina clínica) o en dispositivos digitales (de mayor uso en investigación). En este último caso, la señal es convertida a una serie de muestras correspondientes al valor del ECG en instantes de tiempo equiespaciados (periodo de muestreo). Eligiendo adecuadamente la frecuencia de muestreo (inverso del periodo de muestreo), estos valores representan a la señal ECG sin pérdida de información (teoría del muestreo). Su posterior digitalización permite el almacenamiento de la señal ECG en el ordenador y su procesado. Normalmente se utilizan frecuencias de muestreo comprendidas entre 200 y 5000 Hz, empleándose las más bajas en registros de larga duración y las más altas en electrocardiografía de alta resolución. En cualquier caso, es necesario realizar un filtrado analógico previo con una frecuencia de corte menor que la mitad de la de muestreo para evitar problemas de *aliasing* [130].

Electrodos y derivaciones

Para registrar y medir la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo se necesita un elemento sensor de esta magnitud física. Este transductor está formado

por un par de electrodos que convierten las corrientes iónicas presentes en el cuerpo en corrientes eléctricas en un conductor. En general, los electrodos están formados por una parte metálica, que hace propiamente de electrodo, y de un electrolito, que es el que permite efectuar la transformación entre iones y electrones al reaccionar con el electrodo [131]. El movimiento relativo de las superficies piel-electrolito y electrolito-electrodo provoca artefactos de movimiento, que constituyen una de las fuentes de ruido en la señal ECG. Es deseable que estos artefactos queden reducidos al máximo para tener una buena calidad de registro del ECG.

Los cardiólogos, con el objeto de unificar criterios en la selección de la posición de los electrodos, han estandarizado diferentes puntos de medida del ECG [131]. A cada posición de medida (par de puntos) se le conoce con el nombre de derivación, y, por extensión, a la señal ECG registrada entre esos dos puntos se le denomina con el mismo término. Cada derivación de la señal ECG representa la proyección del vector cardiaco instantáneo sobre el eje o dirección de dicha derivación, que se determina a partir de las posiciones de los electrodos que definen la derivación en cuestión.

Las tres primeras derivaciones estandarizadas fueron propuestas por Einthoven en 1913 y se conocen con el nombre de derivaciones bipolares I, II, y III. Están definidas a partir de los potenciales en: la pierna derecha (RL, *Right Leg*), pierna izquierda (LL, *Left Leg*), brazo derecho (RA, *Right Arm*) y brazo izquierdo (LA, *Left Arm*). El punto RL sirve como la referencia de voltaje para el amplificador y las derivaciones están formadas por las tres posibles combinaciones de pares de los restantes puntos, según se describe en la Tabla 1.5. Estos tres puntos forman el triángulo conocido como triángulo de Einthoven (ver Figura 1.16).

Otras tres derivaciones tipo fueron propuestas por Goldberger y se denominan derivaciones aumentadas (aV_R , aV_L y aV_F). Estas se calculan a partir de los mismos puntos anteriores y con una red de resistencias de modo que calculan el voltaje entre un punto del triángulo de Einthoven y el valor medio del voltaje en los otros dos (ver Tabla 1.5).

Las derivaciones hasta ahora consideradas reflejan sólo la actividad cardiaca en un plano frontal al cuerpo humano. Existen otras seis derivaciones estandarizadas, denominadas unipolares precordiales o derivaciones V_l ($l=1, \dots, 6$), propuestas por Wilson y que recogen la actividad cardiaca en un plano transversal. Las posiciones de los electrodos (v_l , $l=1, \dots, 6$) están repartidas por el pecho en un plano transversal al torso (ver Figura 1.17). La referencia del amplificador es un punto denominado terminal central de Wilson y cuyo potencial es el promedio de las tensiones en los puntos RA, LA y LL. La señal ECG es la diferencia de potencial entre cada punto v_l y este punto terminal central de Wilson (ver Tabla 1.5).

Normalmente estas 12 derivaciones consideradas (I, II, III, aV_R , aV_L , aV_F , V_{1-6}) son las que se usan en el diagnóstico de cardiopatías, ya que un subconjunto de ellas puede perder información sobre la actividad eléctrica cardiaca en otras proyecciones. A este conjunto de derivaciones se le conoce como las 12 derivaciones estándar de la señal ECG.

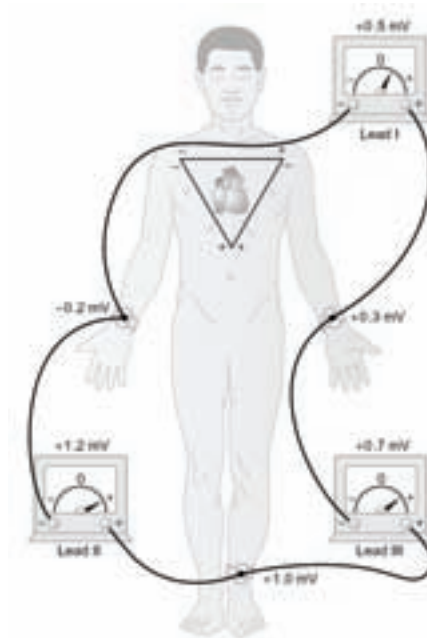


Figura 1.16: Derivaciones bipolares del triángulo de Einthoven (reproducido de [132]).

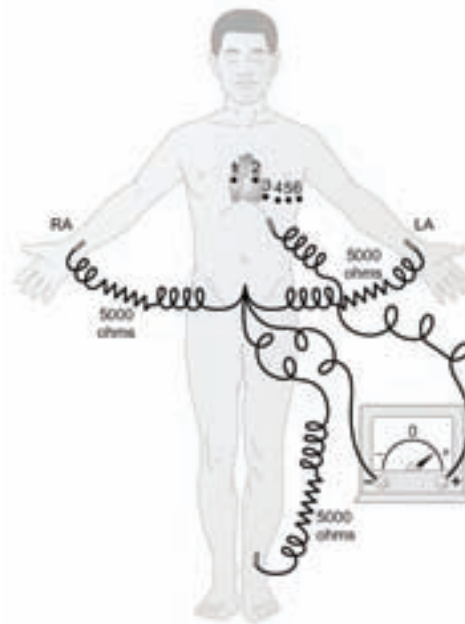


Figura 1.17: Derivaciones precordiales (reproducido de [132]).

DERIVACIONES		
Tipo de Derivación	Electrodos	Definición
Bipolares	RL, LL, RA, LA	$I = LA - RA$ $II = LL - RA$ $III = LL - LA$
Aumentadas	RL, LL, RA, LA	$aV_R = RA - 0.5 (LA + LL)$ $aV_L = LA - 0.5 (LL + RA)$ $aV_F = LL - 0.5 (LA + RA)$
Unipolares	v_1, v_2, \dots, v_6	$V_1 = v_1 - (LA + RA + LL)/3$ $V_2 = v_2 - (LA + RA + LL)/3$ $V_3 = v_3 - (LA + RA + LL)/3$ $V_4 = v_4 - (LA + RA + LL)/3$ $V_5 = v_5 - (LA + RA + LL)/3$ $V_6 = v_6 - (LA + RA + LL)/3$

Tabla 1.5: Derivaciones estandarizadas a partir de las posiciones de los electrodos.

1.5.3 Caracterización de la señal ECG

Caracterización temporal

La señal ECG refleja la actividad eléctrica del músculo cardiaco y, por tanto, presenta un comportamiento repetitivo correspondiente a las recurrencias de los sucesivos latidos cardiacos.

Cada recurrencia o ciclo de la señal ECG consta de distintas ondas en una secuencia determinada. Cada onda, o grupo de éstas, representa a una de las distintas fases del latido cardiaco, y se denotan por una letra del alfabeto (P, Q, R, S, T). La Figura 1.18 muestra un fragmento de señal ECG que comprende dos latidos cardiacos en el primero de los cuales se indican las diferentes ondas que componen el ECG. El segmento horizontal que precede la onda P se denomina línea de base o línea isopotencial. La onda P representa la depolarización del músculo de la aurícula. La siguiente secuencia de ondas QRS, también denominado QRS o complejo QRS, refleja la combinación de la depolarización ventricular y la repolarización auricular, que ocurren prácticamente al mismo tiempo. La onda Q es la primera inflexión negativa (hacia abajo) previa a una positiva, la onda R es la primera inflexión positiva (hacia arriba) y la onda S es la primera inflexión negativa posterior a una positiva. Una o más de estas ondas puede no estar presente, y, en ocasiones, aparece una segunda onda R que se denota como onda R'. La onda T representa la repolarización ventricular. En ocasiones, posteriormente a la onda T aparece una onda U de escasa amplitud y origen incierto.

Los intervalos temporales dentro de la señal correspondiente a cada latido también tienen importancia desde el punto de vista del diagnóstico, estos pueden verse indicados en la Figura 1.18. Además de estas medidas correspondientes a un latido cardiaco existen

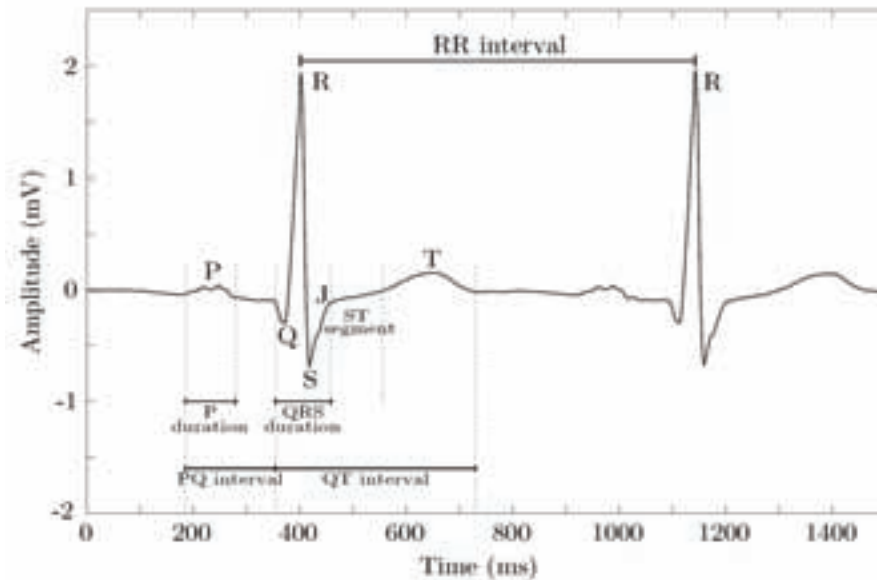


Figura 1.18: Señal ECG con las ondas e intervalos más importantes (reproducido de [127]).

otras relativas a latidos consecutivos, como el ritmo cardiaco, medido a través del intervalo RR, que es la distancia entre ondas R pertenecientes a latidos cardiacos consecutivos. Otras medidas de gran interés en el diagnóstico son la variabilidad en el tiempo de la forma de las ondas y del valor de los intervalos. En la Tabla 1.6 se presentan los valores típicos de amplitud (voltaje) de las ondas y la duración de algunos intervalos característicos.

Caracterización frecuencial

La señal ECG también puede describirse en el dominio frecuencial. Un estudio de sus componentes frecuenciales correspondientes a cada onda puede encontrarse en [133]. En la Figura 1.19 se presenta el espectro de la señal ECG, donde se aprecia el ancho de banda de las componentes significativas (entre 0.05 y 40 Hz). Las frecuencias superiores corresponden al complejo QRS, mientras que las ondas P y T corresponden a frecuencias por debajo de los 10 Hz.

Limitaciones

La adquisición de la señal ECG nunca se realiza de forma ideal, en ambientes libres de ruido, por lo que siempre existe alguna componente de ruido que contamina la información de la señal ECG. Este ruido puede ser de origen externo, como el debido a interferencias de la red eléctrica de 50/60 Hz, a interferencias de radiofrecuencia procedentes de otros

Amplitud	Onda P	0.25 mV
	Onda Q	25 % onda R
	Onda R	1.60 mV
	Onda T	0.1-0.5 mV
Duración	Intervalo PR	0.12-0.20 s
	Intervalo QT	0.35-0.44 s
	Segmento ST	0.05-0.15 s
	Onda P	0.11 s
	Complejo QRS	0.06-0.1 s
	Intervalo RR	0.6-1.0 s

Tabla 1.6: Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.

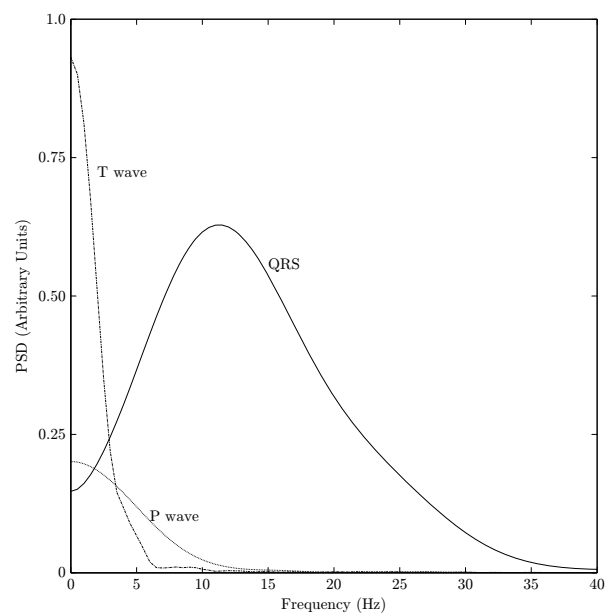


Figura 1.19: Espectro del ECG y sus componentes (reproducido de [127]).

equipos, o al propio equipo de adquisición. El ruido puede ser también de origen fisiológico, como los artefactos de movimiento causados por movimientos relativos de los electrodos con la piel, las variaciones de la línea de base debidas principalmente a la respiración, sudoración o movimientos del cuerpo, o la interferencia de otras señales biológicas, que, a todos los efectos, actúan como ruido desde el punto de vista de la obtención de la información de interés. Este es el caso de la señal electromiográfica, que representa la actividad eléctrica muscular y aparece superpuesta a la señal ECG, y de la respiración, que afecta tanto al ritmo cardiaco como a la morfología de los latidos. Este tipo de interferencias obliga a considerar técnicas para su cancelación, o que permitan al menos atenuar su efecto sobre la señal de interés. Tanto la presencia de ruido, como el hecho de que la información no se presente de forma directa sobre la señal, hace que sea muy importante el uso de técnicas de procesado de señal para la extracción de la información relevante para el diagnóstico clínico.

1.5.4 La variabilidad del ritmo cardiaco

La variabilidad del ritmo cardiaco (HRV, *Heart Rate Variability*) tiene su origen en los impulsos generados en el nodo SA. El instante en que se produce el impulso en el nodo SA viene aproximadamente determinado en el ECG por el inicio de la onda P. Sin embargo, dado que el intervalo entre la onda P y la aparición del complejo QRS no presenta variaciones importantes en latidos normales, se utiliza como punto fiducial algún instante característico del complejo QRS, que es más fácilmente detectable por tener mayor energía. Generalmente se emplea el inverso del intervalo RR como medida del ritmo cardiaco. En realidad el instante del complejo QRS elegido como punto fiducial no es relevante, siempre y cuando se mantenga a lo largo de los sucesivos latidos, es decir, que las diferentes morfologías del QRS o variaciones de la línea de base del ECG afecten lo menos posible a la distancia entre la onda P y el punto fiducial elegido. En caso contrario, se introducirá cierta variabilidad inexistente en el ritmo cardiaco.

Origen fisiológico

Desde los inicios de la electrocardiografía se ha observado que el ritmo cardiaco varía latido a latido. Se trata de pequeñas variaciones en torno a su valor medio (aproximadamente de hasta el 10 %) y se denomina variabilidad del ritmo cardiaco o HRV. El ritmo cardiaco y su variabilidad latido a latido dependen del ritmo de disparo del nodo SA, que está controlado por el ANS, a través de sus dos ramas: el sistema simpático y el sistema parasimpático o vagal. Por regla general, la acción del sistema simpático acelera el ritmo cardiaco mientras que la acción del sistema parasimpático lo decelera. La HRV se origina por la interacción entre los sistemas simpático y parasimpático, siendo dominante la acción del parasimpático en condiciones de reposo [134].

El ANS actúa sobre el corazón a través de las fibras simpáticas y parasimpáticas. Las fibras parasimpáticas se originan en el tallo cerebral y la región sacra de la médula espinal

y se distribuyen principalmente en los nodos SA y AV y en menor grado en las aurículas. Una estimulación de las fibras parasimpáticas o vagales provoca una disminución del ritmo cardiaco debido a una hiperpolarización de la membrana de las células del nodo SA y una disminución de la velocidad de depolarización [135]. Así mismo, una estimulación parasimpática disminuye la excitabilidad de las células del nodo AV, con retraso de la conducción del impulso. Las fibras simpáticas se originan fundamentalmente en las regiones torácica y lumbar de la médula espinal, también se distribuyen en los nodos SA y AV, y tienen una distribución ventricular mucho más importante que las fibras parasimpáticas. Una estimulación de las fibras simpáticas origina un aumento del ritmo cardiaco debido a un aumento en la velocidad de depolarización de la membrana de las células del nodo SA, así como un aumento de la presión arterial media y de la contractilidad del ventrículo izquierdo. La respuesta a una estimulación parasimpática es muy rápida, pudiéndose observar su efecto sobre el ritmo cardiaco latido a latido. Sin embargo, la respuesta a una estimulación simpática es mucho más lenta, tras una latencia de hasta 5 s, el ritmo cardiaco aumenta gradualmente durante 20-30 s hasta alcanzar un nuevo valor estacionario [135].

El centro cardiovascular del ANS regula la HRV no sólo en respuesta a impulsos procedentes de la corteza cerebral, sino en respuesta a la información que le llega de receptores localizados en vasos sanguíneos, articulaciones y músculos. Es lo que se denomina control reflejo. Un ejemplo son los barorreceptores, distribuidos en el seno carotídeo y el arco aórtico. Su función principal es evitar grandes fluctuaciones de la presión sanguínea. Ante una activación de los barorreceptores debida a un aumento de la presión sanguínea, la respuesta refleja del ANS es un aumento de la estimulación parasimpática, que disminuye el ritmo cardiaco, y una disminución de la estimulación simpática, con la consiguiente disminución de la resistencia periférica (vasodilatación) [136]. Los quimiorreceptores, situados en los senos carotídeos y aórtico, se activan en presencia de asfixia (hipoxia, hipercadmia, acidosis). El efecto resultante es un aumento de la frecuencia y la profundidad de la respiración, así como una disminución del ritmo cardiaco, posiblemente enmascarado por la influencia de la respiración en el ritmo cardiaco [134]. Los receptores auriculares, situados en la unión de las venas cava y pulmonares con la aurícula, están relacionados con el volumen de sangre y la presión en las aurículas. Son los responsables del denominado reflejo de Bainbridge, que aumenta el ritmo cardiaco ante un aumento del retorno venoso (aumento de la presión en la aurícula derecha) [134]. Además de los citados, existen en el corazón y también en los pulmones otros receptores que intervienen en el control reflejo de la HRV [135].

Además, el ANS recibe información de diferentes sistemas que influyen en la regulación de la HRV. Por ejemplo, la respiración tiene una clara influencia sobre el ritmo cardiaco, que aumenta durante la fase de inspiración, caracterizada por la inhibición de la estimulación parasimpática, y disminuye durante la expiración. Este fenómeno se denomina arritmia sinusal respiratoria (RSA, *Respiratory Sinus Arrhythmia*) [137] y se ha convertido en un índice de medida de la estimulación parasimpática sobre el corazón.

Otro factor que influye en la regulación de la HRV es el retorno venoso. Una disminución del retorno venoso, debida a hemorragia, hipovolemia o cambios posturales, por ejemplo, origina, en una primera fase, un aumento reflejo del ritmo cardiaco y la resistencia periférica

(vasoconstricción), debido a un aumento en la estimulación simpática para mantener el gasto cardiaco. Como consecuencia, la presión sanguínea se mantiene constante o incluso puede llegar a aumentar ligeramente. Sin embargo, en el caso de síncope vasovagal, esta fase es seguida por una disminución progresiva de la presión sanguínea independientemente del aumento en el ritmo cardiaco y la resistencia periférica, que puede culminar en una caída brusca de la presión sanguínea, acompañada de una disminución en el ritmo cardiaco y la resistencia periférica, que puede ocasionar pérdida de la consciencia (síncope). Esto es debido a una inhibición de la estimulación simpática y a un aumento de la estimulación parasimpática, denominada reacción vasovagal (por la vasodilatación y disminución del ritmo cardiaco que se produce). La causa del síncope vasovagal no es completamente conocida y puede deberse a un trastorno en la actividad de los sistemas simpático y parasimpático, o a una deficiencia en la inervación simpática de los vasos sanguíneos, o a algún tipo de cardiopatía. Otros sistemas que intervienen en la HRV son el sistema renina-angiotensina [138], el sistema termoregulador [139] y el sistema nervioso central [140].

Análisis de la HRV

La investigación en el campo de la HRV comienza a principios de los años 70 gracias, sobre todo, al desarrollo y aplicación de técnicas de análisis espectral [141]. El descubrimiento de que la HRV es resultado de la modulación del ritmo cardiaco por el sistema nervioso autónomo [138], y de que a partir de ella se puede extraer información acerca de la acción de las ramas simpática y parasimpática del ANS sobre el corazón [142,143], ha incentivado el estudio de la HRV como instrumento de medida de los mecanismos de regulación autonómica (balance simpático-vagal) de manera no invasiva, y ha motivado la publicación, por parte de la Sociedad Europea y Norteamericana de Cardiología, de estándares para la medida, interpretación fisiológica y aplicación clínica de la HRV [144].

Numerosos trabajos han demostrado la existencia en la HRV de tres ritmos o componentes principales bien diferenciados [144]: una componente de muy baja frecuencia (VLF, *Very Low Frequency*), con frecuencias de oscilación entre 0 y 0.04 Hz, asociada a la influencia del sistema renina-angiotensina y al sistema termoregulador, una componente de baja frecuencia (LF, *Low Frequency*), con frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, y una componente de alta frecuencia (HF, *High Frequency*), asociada tradicionalmente a oscilaciones de entre 0.15 y 0.4 Hz. La componente LF se considera una medida de la estimulación simpática sobre el corazón, al menos cuando su potencia se expresa en unidades normalizadas respecto a la potencia total de la HRV una vez eliminada la componente VLF [143,145], si bien su potencia absoluta puede verse modificada tanto por una estimulación simpática como parasimpática [146]. La componente HF se considera una medida de la estimulación parasimpática sobre el corazón y se debe principalmente a la RSA [138,142,145], si bien ha de tenerse en cuenta que la amplitud de la RSA varía con el volumen tidal y la frecuencia respiratoria sin mediación del sistema parasimpático, como han demostrado estudios de la HRV tras la administración de fármacos inhibidores de la estimulación simpática y parasimpática [146]. Una medida cuantitativa de las interacciones entre los sistemas simpático

y parasimpático, es decir, del denominado balance autonómico o balance simpático-vagal, puede obtenerse mediante el cociente entre la potencia de la componente LF y la potencia de la componente HF (LF/HF) [143, 145].

La Figura 1.20 muestra la densidad espectral de potencia¹ de la HRV en condiciones de reposo en posición horizontal y vertical. Aunque la densidad espectral de potencia muestra distintos patrones en posición horizontal y vertical, en ambos casos pueden apreciarse las componentes LF y HF. La componente VLF no tiene sentido fisiológico en registros de corta duración [144].

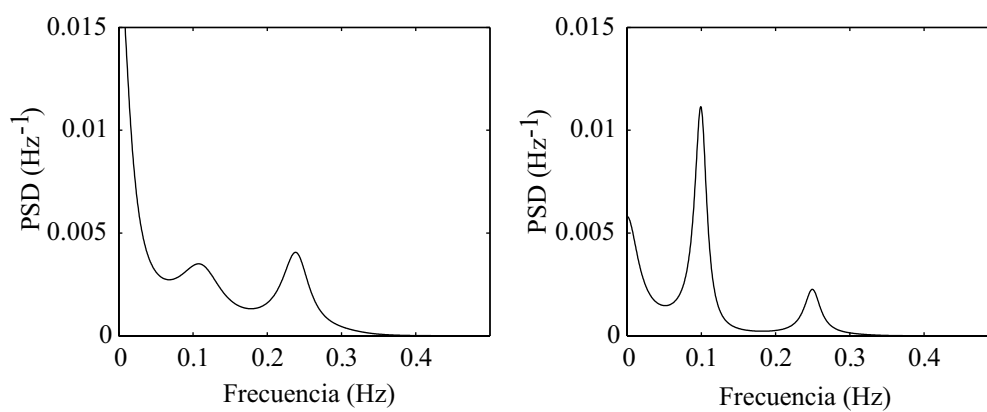


Figura 1.20: Densidad espectral de potencia (PSD, *power spectral density*) de la HRV en condiciones de reposo en posición horizontal (izquierda) y vertical (derecha).

El funcionamiento del ANS puede verse alterado por diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. La HRV ha sido estudiada en estas situaciones ya que proporciona información sobre la actividad del ANS, y, en particular, del balance simpático-vagal. El análisis de la HRV se ha propuesto para la predicción (prognosis) de arritmias malignas tras infarto de miocardio, así como para la prognosis de muerte súbita cardiaca. También, se ha aplicado para el diagnóstico de neuropatía, especialmente en diabéticos, y de hipertensión. Por otra parte, se han reportado variaciones significativas de la HRV en isquemia de miocardio, que pueden deberse a respuestas reflejas del ANS a la activación de determinados receptores cardiacos así como a la denervación (o al menos disfunción de la actividad nerviosa) tanto simpática como parasimpática de las regiones isquémicas del corazón. Otro campos de aplicación de la HRV son el estudio del síncope vasovagal, estudios de polisomnografía, estudios de estrés mental y pruebas de esfuerzo. Un resumen de los principales estudios sobre la HRV en diferentes patologías puede encontrarse en [144].

Existen diferentes métodos para el análisis de la HRV. Una explicación exhaustiva de ellos así como de sus ventajas e inconvenientes se encuentra en [144]. A modo de resumen,

¹La densidad espectral de potencia se ha obtenido mediante un modelo autorregresivo (AR) de orden 7. Las unidades Hz^{-1} son el resultado de expresar la HRV de forma adimensional a partir de la señal de temporización cardiaca [147].

se dividen en métodos en el dominio temporal y métodos en el dominio frecuencial. En el dominio temporal se encuentran los métodos estadísticos, que calculan medidas estadísticas de la señal temporal de HRV como media, desviación estándar, valores máximos y mínimos, percentiles, etc., y los geométricos, que calculan medidas geométricas a partir de la densidad de distribución (histograma) de la señal temporal de HRV. Los métodos en el dominio frecuencial estiman como se distribuye la potencia de la HRV en función de la frecuencia, y pueden clasificarse en paramétricos o no paramétricos. Los métodos frecuenciales sólo son aplicables cuando la señal de HRV es estacionaria, el análisis frecuencial de señales de HRV no estacionarias requiere la aplicación de métodos específicos (tiempo-frecuencia). Mención aparte merecen los métodos no lineales, que estudian la complejidad y el comportamiento caótico de la HRV.

1.5.5 Aplicaciones clínicas

Las aplicaciones más importantes de la señal ECG y HRV se centran como es lógico en la detección de cardiopatías ya que tienen un claro reflejo en estas señales. A continuación se describen algunas patologías clásicas y su efecto sobre las ondas del ECG [128].

- **Arritmias.** Consisten en irregularidades en el ritmo cardiaco debidas a cambios en la inicialización del impulso generador del latido o a problemas de conducción entre la aurícula y los ventrículos. En el ECG su efecto puede reflejarse como cambios en el ritmo cardiaco o como variaciones en la forma de la señal. Las arritmias más clásicas son la taquicardia y bradicardia auriculares, que presentan un ECG normal pero con un ritmo cardiaco superior a 100 latidos por minuto o inferior a 60 latidos por minuto, respectivamente. Otra arritmia clásica es la denominada arritmia ventricular, que genera contracciones ventriculares prematuras y que produce un QRS con diferente forma y duración. La taquicardia ventricular es generada por una activación reentrante del tejido ventricular después de la repolarización y ocasiona ritmos cardiacos de 130 a 180 latidos por minuto. La fibrilación ventricular es debida a una repolarización aleatoria del músculo cardiaco y genera ondas en el ECG irregulares y continuas. Estas dos últimas arritmias conllevan un serio riesgo para el paciente.
- **Defectos de conducción ventricular.** Estos defectos pueden ser congénitos o adquiridos y consisten en una anormal iniciación de la activación de los ventrículos. Este efecto se muestra en el ECG en una mayor duración del complejo QRS.
- **Hipertrofia ventricular.** El corazón responde a un incremento de carga con un aumento de la masa muscular. El incremento de carga puede provenir de una hipertensión o una estenosis aórtica o pulmonar. En ambos casos el corazón necesita un mayor esfuerzo para realizar el bombeo de la sangre y responde aumentando su masa muscular. Las consecuencias en el ECG se muestran en un aumento de la amplitud del QRS unido a un incremento en la duración de éste.

- **Isquemia de miocardio e infarto.** Se produce cuando el flujo de sangre a una región del músculo cardiaco se reduce o interrumpe. Las células de esta región son dañadas (isquemia de miocardio) y pueden llegar a morir (infarto). Cuando el impulso eléctrico llega a esta región necesita seguir otras vías de propagación alternativas a las normalmente seguidas, ya que estas células quedan inactivas. El efecto sobre el ECG no es unívoco y depende de cada caso. La isquemia de miocardio se suele manifestar en una anormal elevación o depresión del segmento ST, mientras que la presencia de ondas Q de duración superior a 40 ms y amplitud mayor de 0.2 mV es un indicador de posible infarto de miocardio.
- **Patologías asociadas con el entorno cardiaco.** Son modificaciones en el ECG debido a alteraciones no en el corazón, sino del volumen conductor que le rodea. Algunas de éstas son enfermedades pulmonares, que cambian la orientación del corazón y llevan asociada una menor conductividad del pulmón, ocasionando una menor amplitud del ECG. La pericarditis o inflamación del saco pericárdico ocasiona también una reducción del QRS y la onda T. Algunas enfermedades congénitas de corazón pueden generar hipertrofias, que presentan efectos sobre el ECG análogos a los citados.
- **Preexcitación.** Se da cuando la conducción del impulso eléctrico de la aurícula al ventrículo se realiza por canales distintos a la unión aurículo-ventricular, y, por tanto, no existe el retardo que esta unión ocasiona en condiciones normales. El efecto sobre el ECG consiste en un patrón anormal del complejo QRS.

La señal ECG ha sido muy estudiada con el objetivo de simplificar el método diagnóstico de los desordenes del sueño desde que en 1984 Guilleminault y colaboradores [148] describieran un patrón de variación cíclica del ritmo cardiaco asociado a la apnea obstructiva. Se han propuesto múltiples algoritmos obteniendo muy buenos resultados tanto en el diagnóstico de pacientes como en la clasificación de periodos de 1 min de duración. Los algoritmos que han mostrado mejores resultados se basan en parámetros en el dominio frecuencial de la HRV o de estimación de la respiración a partir de la morfología de la onda R del ECG [15–31]. También se ha estudiado su relación con las diferentes fases del sueño [149–152].

1.6 La señal tiempo de tránsito del pulso

La señal tiempo de tránsito del pulso es el tiempo que le cuesta a la onda de pulso viajar de una arteria a otra. Este parámetro fisiológico está estrechamente relacionado con la distensibilidad arterial y la presión sanguínea. Generalmente se mide el tiempo que le cuesta a la onda de pulso viajar desde la válvula aórtica, justo a la salida del ventrículo izquierdo, hasta la periferia, normalmente hasta un dedo de la mano o del pie.

1.6.1 Principios físicos

La velocidad de propagación de la onda de pulso, v , depende de las dimensiones del vaso sanguíneo y de la distensibilidad de sus paredes. La expresión analítica de esta relación se obtiene mediante la fórmula de Moens-Korteweg [153]

$$v = \sqrt{\frac{gEa}{\rho d}}. \quad (1.2)$$

Donde g es la constante de gravedad, E el módulo elástico del vaso sanguíneo, ρ la densidad de la sangre contenida y a y d el grosor de las paredes y el diámetro interior del vaso sanguíneo, respectivamente.

Cuando se produce un aumento de la BP disminuye el grosor de las paredes y el diámetro del vaso sanguíneo aumenta. De la ecuación 1.2 se deduce que estos cambios implican una disminución de la velocidad de propagación del pulso. Sin embargo, se ha demostrado que el módulo elástico de los vasos sanguíneos aumenta exponencialmente con los aumentos de la BP [154]

$$E = E_0 e^{\gamma P}. \quad (1.3)$$

Donde E_0 es el módulo elástico a presión nula, P es la presión sanguínea (mmHg) y γ es un coeficiente que varía dentro del rango de 0.016 a 0.018 (mmHg⁻¹), que depende del vaso sanguíneo en particular. Cuando se produce una variación de la BP, el cambio en el módulo elástico enmascara el efecto del grosor de la pared y del diámetro del vaso sanguíneo. Por eso se produce un aumento de la velocidad de la onda de pulso cuando la BP aumenta.

El tiempo de llegada de la onda de pulso, T_{PTT} , es inversamente proporcional a la velocidad, v . Las dos variables se relacionan mediante la constante de proporcionalidad D que refleja la distancia recorrida por la onda

$$v = \frac{D}{T_{\text{PTT}}}. \quad (1.4)$$

Sustituyendo las ecuaciones 1.4 y 1.3 en 1.2 se obtiene

$$\frac{g a E_0 e^{\gamma P}}{\rho d} = \frac{D^2}{T_{\text{PTT}}^2}, \quad (1.5)$$

de donde

$$e^{\gamma P} = \frac{\rho d D^2}{g a E_0 T_{\text{PTT}}^2} \quad (1.6)$$

y tomando el logaritmo

$$P = \frac{1}{\gamma} \left[\ln \left(\frac{\rho d D^2}{g a E_0} \right) - 2 \ln T_{\text{PTT}} \right]. \quad (1.7)$$

Si los cambios en a y d son despreciables con respecto al cambio en la BP y si el cambio del tono de la pared arterial (E_0) es lo suficientemente lento, el primer término del lado derecho de la igualdad se puede considerar constante durante un corto periodo de tiempo, de manera que

$$\frac{\partial P}{\partial T_{\text{PTT}}} = -\frac{2}{\gamma T_{\text{PTT}}} \quad (1.8)$$

ó

$$\Delta P = -\frac{2}{\gamma T_{\text{PTT}}} \Delta T_{\text{PTT}}. \quad (1.9)$$

La ecuación 1.9 muestra como, durante un corto periodo de tiempo, si el cambio en la elasticidad del vaso E_0 es despreciable, el cambio en el tiempo de llegada de la onda de pulso presenta una relación lineal con el cambio de BP. Como consecuencia se deduce que la PTT es adecuada para medir variaciones de la BP pero no su valor absoluto [155–157].

1.6.2 Caracterización de la señal PTT

El concepto original de la PTT es medir el intervalo de tiempo que tarda la onda de pulso arterial en viajar entre dos puntos y generalmente se considera como origen la válvula aórtica. Sin embargo, para facilitar su medida, se considera como instante de partida el pico de la onda R del ECG, que se corresponde aproximadamente con la apertura de la válvula aórtica. La estimación del instante de llegada de la onda de pulso a la periferia se determina mediante la señal PPG medida en el dedo de la mano o del pie. El lóbulo de la oreja es otro posible punto de estimación del instante de llegada de la onda, pero suele ser menos conveniente. Como se muestra en la Figura 1.21, para determinar el instante de llegada se considera convencionalmente el 25 % o 50 % del valor máximo de la forma del pulso de la PPG, lo que hace que la medida sea más robusta.

Por tanto la señal PTT se puede obtener fácilmente registrando una derivación del ECG y la señal PPG medida en la periferia. El equipamiento necesario para obtener esta medida fisiológica está ampliamente extendido, es relativamente barato y portable. El tiempo que le cuesta a la onda de pulso llegar hasta el dedo de la mano es de aproximadamente 250 ms. Es importante no confundir este tiempo con el que le cuesta a la sangre llegar del corazón a la periferia, que es mucho mayor (aproximadamente unos 25 s).

Conviene elegir el pico de la onda R como instante inicial en la determinación de la PTT ya que es fácil de determinar, pero introduce una imprecisión debida al pequeño retardo existente entre el pico de la onda R y la apertura de la válvula aórtica. Este retardo se conoce como tiempo de contracción isométrico o periodo de pre-eyección (PEP, *Pre-Ejection Period*). El complejo QRS se asocia con el inicio de la contracción ventricular, pero esta contracción continúa durante un periodo de tiempo antes de que se genere la suficiente presión en el ventrículo izquierdo como para forzar la apertura de la válvula aórtica y la salida del flujo sanguíneo. El PEP se ve influenciado por los cambios en la presión intratorácica. Con la inspiración se genera una mayor presión intratorácica negativa, lo que aumenta el retorno venoso y produce un incremento transitorio del volumen

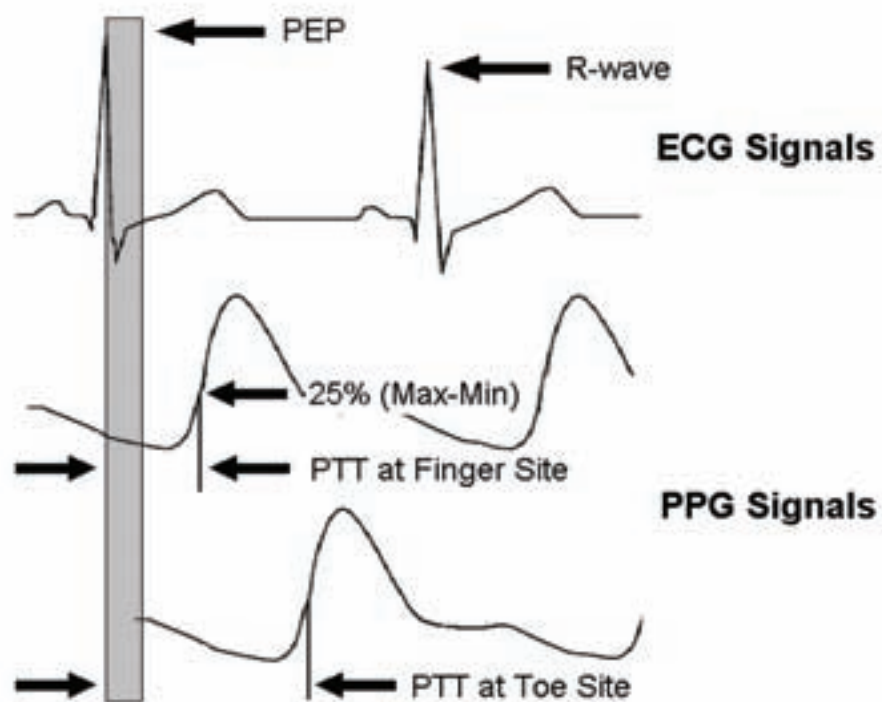


Figura 1.21: PTT definida como el tiempo entre el pico de la onda R del ECG y la llegada de la onda de pulso al punto de la perifería elegido, normalmente medido como el 25 % o 50 % de la amplitud del pico de la onda de la PPG correspondiente (reproducido de [155]). Este conveniente y convencional método de medida incluye el periodo de pre-eyección indicado por la zona sombreada.

sanguíneo en el lado derecho del corazón y en los pulmones y un descenso relativo del volumen sanguíneo del lado izquierdo del corazón. Como hay relativamente menos sangre en el ventrículo izquierdo, le lleva más tiempo al músculo cardíaco forzar la apertura de la válvula aórtica y por tanto el PEP aumenta. Además, una mayor presión intratorácica negativa durante la inspiración actúa como una fuerza contrapuesta a la contracción del ventrículo izquierdo, incrementando también el PEP. Estos dos factores (el cambio relativo del volumen sanguíneo y una mayor presión intratorácica negativa) producen un aumento de la PTT debido al aumento del PEP. La expiración produce el efecto opuesto, disminuyendo la PTT. Con la expiración aumenta el volumen sanguíneo relativo del lado izquierdo del corazón y hay una menor presión intratorácica negativa para oponerse a la contracción ventricular.

Limitaciones

Una de las mayores limitaciones de la señal PTT son los artefactos de movimiento. Dado que para determinar su valor se necesitan la señal PPG y ECG, cualquier artefacto de movimiento en estas señales implica un error en la determinación de la medida. En las secciones 1.4.3 y 1.5.3 ya se comentaron las limitaciones debidas a ruido y artefactos de las señales PPG y ECG respectivamente.

Debido a posibles diferencias en la distensibilidad arterial entre sujetos, los valores absolutos de la PTT por si mismos no pueden ser cuantificados. Por tanto es recomendable hacer las comparaciones de la PTT con respecto a un nivel basal. Generalmente este nivel de referencia se suele determinar en situaciones de respiración normal. Además se puede sustraer el nivel medio de la PTT para minimizar la variabilidad entre sujetos.

Otra de las posibles limitaciones de las técnicas basadas en la PTT es cuando se usan en pacientes con coexistencia de enfermedad cardíaca. Patologías como disfunción en el ventrículo izquierdo, el uso de marcapasos o el uso de medicación vasoactiva pueden afectar al PEP y por tanto a la PTT.

1.6.3 Aplicaciones clínicas

Hasta ahora se han realizado múltiples investigaciones centradas en la PTT como una medida clave en estudios cardiovasculares, lo que indica cierto interés en explorar la utilidad de esta técnica en la práctica médica.

Medida de problemas vasculares

La PTT se ha utilizado para identificar pacientes con estenosis arterial en una pierna. Para ello se detectó la onda de presión de pulso de manera simultánea en cuatro partes del cuerpo (el mismo dedo de ambas manos y pies) en pacientes sanos y enfermos. Las ondas de presión de pulso registradas en la pierna estenótica son más débiles que las de la pierna sana. No se aprecian diferencias significativas en la diferencia de la PTT medida en los dedos de las manos entre sanos y enfermos. Sin embargo si que aparecen diferencias

significativas entre los grupos en la diferencia de la PTT entre las piernas. El retardo en la llegada de la onda se debe al incremento de la PTT causado por el aumento de la resistencia vascular. Es posible que la diferencia de la PTT sea un indicativo del grado de oclusión del vaso.

También se ha estudiado la utilidad de la PTT como medida de la función endotelial. La medida de los cambios en la PTT producidos antes y después de un estímulo endotelial ha mostrado ser una medida sensible, reproducible y conveniente para evaluarla.

Medida de la rigidez arterial

La rigidez arterial aumenta con la edad, la diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión y la última etapa de enfermedades renales. Dado que los cambios en la rigidez arterial preceden a las manifestaciones clínicas de enfermedades cardiovasculares, índices de rigidez arterial pueden emplearse en la monitorización de la progresión de enfermedades como la arterioesclerosis. Uno de los factores que más influye en la señal PTT es la distensibilidad arterial, por lo que la PTT puede ser empleada en la medida de la rigidez arterial.

Medida de la respuesta del sistema nervioso autónomo

La respuesta de la BP a test de estimulación del ANS son uno de los parámetros fundamentales en el estudio de disfunciones autonómicas. Estos test presentan la ventaja de ser fácilmente realizables y no requieren equipos caros. Los métodos para medir de forma continua la BP pueden causar incomodidad en los pacientes por eso la PTT representa una interesante alternativa. La regulación autónoma, mediada por la respuesta de los sistemas simpático y parasimpático, afecta al ritmo cardiaco, la contractilidad cardiaca, la resistencia vascular y la distensibilidad y por lo tanto también se refleja en la señal PTT.

Medida de hipertensión

Se ha demostrado que los niños con hipertensión presentan una mayor rigidez de la pared arterial, y por tanto presentan un menor valor en la señal PTT. No obstante la edad y la longitud del camino vascular son factores de confusión del valor nominal de la PTT de un sujeto. Por ello se ha probado a normalizar la señal PTT que de ese modo ha sido capaz de discriminar entre grupos de niños hipertensos y normales.

Medida de variaciones en la presión sanguínea

Como se ha mostrado en la sección 1.6.1 las variaciones en señal PTT son inversamente proporcionales a las variaciones de la BP. Estas variaciones se han estudiado en numerosas pruebas como el tilt-test o la maniobra de Valsalva. Dado que la PTT es útil en la medida de las variaciones de la BP, se han realizado estudios para medir de forma continua la presión

sistólica [156], realizando calibraciones de la presión de forma intermitente y empleando la PTT para determinar las variaciones entre los periodos de calibración.

Detección de apneas del sueño

En sujetos con OSAS, las variaciones en la presión intratorácica aumentan gradualmente con el incremento progresivo del esfuerzo respiratorio contra la vía aérea obstruida. Estos cambios producen un incremento de las variaciones de la señal PTT [44,158,159]. En estudios del sueño las variaciones producidas en el PEP, ver sección 1.6.2, hacen más acusadas las variaciones de la PTT, lo que es beneficioso para observar el patrón de incremento de las oscilaciones asociado al incremento del esfuerzo respiratorio. Además, cuando ocurre un arousal como respuesta a la obstrucción de la UA se produce una activación simpática asociada a un incremento del ritmo cardiaco, un aumento del volumen sistólico y una vasoconstricción, lo que genera una aceleración de la onda de pulso [41,43,160] y por lo tanto un descenso de la PTT. Se han realizado varios estudios dirigidos a detectar apneas en base a la señal PTT, tanto en adultos [157,161,162] como en niños [163,164].

1.7 Objetivos y alcance de la tesis

En esta tesis doctoral se aborda un estudio multimodal de las señales PPG y ECG y de medidas fisiológicas derivadas de las mismas como son la HRV y la PTT para ayudar al diagnóstico de trastornos del sueño en niños mediante el análisis del ANS. El objetivo principal consiste en estudiar la relación de estas señales con las apneas del sueño para así poder definir nuevos índices que ayuden en el método diagnóstico. De este modo se podría disminuir la complejidad de los estudios PSG en aras de reducir su costo y poder realizar estudios clínicamente útiles a un mayor número de pacientes de forma ambulatoria.

Se sabe que cuando ocurre una apnea se produce un aumento de la actividad simpática. La hipoxia juega un papel importante en esta relación. Este aumento está asociado con una vasoconstricción y posiblemente relacionado con un arousal transitorio. La vasoconstricción se refleja en la señal PPG como una disminución de la amplitud de las oscilaciones de la PPG (DAP, *Decrease in the Amplitude fluctuation of pulse Photoplethysmography*). Por tanto una detección automática de estas atenuaciones podría servir para cuantificar las apneas del sueño de manera indirecta. En primer lugar necesitaremos estudiar la relación existente entre los eventos DAP y las apneas del sueño. Para ello se han desarrollado un detector de eventos DAP, que ha sido validado en bases de datos reales y simuladas, y un detector de apneas a partir de las señales respiratorias registradas durante la PSG y que ha sido evaluado con una base de datos real.

Dada la relación existente entre las apneas y el ANS, se han propuesto en la literatura múltiples métodos para el diagnóstico de apneas basados en el análisis de la HRV. A continuación se incluirá un análisis clásico de la HRV durante los eventos DAP. Bajo condiciones constantes, como en reposo, el control autónomo es muy regular y por tanto la HRV presenta un patrón estacionario, que permite la utilización de técnicas como la

transformada de Fourier para obtener las componentes espectrales de la serie temporal. Sin embargo, bajo condiciones cambiantes como es el caso de las apneas, la señal HRV presenta un comportamiento claramente no estacionario. Por ello para el análisis frecuencial de la HRV se empleará un método tiempo-frecuencia. Se realizará un estudio estadístico para ver el comportamiento del ANS durante los eventos DAP y un estudio clínico para evaluar la capacidad diagnóstica de los índices derivados del análisis de la HRV.

Finalmente se realizará un análisis de la señal PTT durante los eventos DAP. Con diferencia, la parte más importante del ANS para la regulación de la circulación es el sistema nervioso simpático ya que los vasos sanguíneos se encuentran inervados fundamentalmente por fibras nerviosas simpáticas. Puesto que el factor que más influye en la señal PTT es la distensibilidad de las arterias que es controlada por el sistema simpático, cabe esperar que la descarga simpática que se produce durante la apnea se refleje con mayor claridad en la PTT. Además la señal PTT ha mostrado ser un buen indicador del esfuerzo respiratorio que se ve aumentado durante las apneas y los descensos de la PTT durante el sueño se asocian con arousals. Para el estudio del ANS mediante la señal PTT se realizará un análisis similar al realizado con la HRV, donde se empleará un método tiempo-frecuencia para obtener información de la variabilidad de la PTT (PTTV). Un estudio estadístico de la PTTV durante los eventos DAP reflejará el comportamiento del ANS durante estos eventos y un estudio clínico evaluará la capacidad diagnóstica de los índices derivados del análisis de la PTTV.

1.8 Organización de la tesis

A continuación se describen brevemente los capítulos de la tesis:

- **Capítulo 1:** Es este capítulo, en el que se ha realizado una introducción a los conceptos básicos del sueño y la problemática asociada al OSAS y se han descrito las señales fisiológicas relevantes para la tesis.
- **Capítulo 2:** En este capítulo se presentan las bases de datos utilizadas en el desarrollo de la tesis, tanto simuladas como reales. Se detalla el método empleado para generar las señales simuladas y las características fundamentales de las bases de datos reales (número de sujetos, señales registradas, equipos empleados y especificaciones técnicas).
- **Capítulo 3:** En este capítulo se estudia la relación existente entre las apneas del sueño que se producen en niños y los eventos DAP. Para ello se han desarrollado un detector de eventos DAP, un detector de apneas a partir de señales respiratorias, un estudio que relaciona los eventos DAP con las apneas y un estudio clínico para evaluar el valor diagnóstico de los índices derivados del análisis. En primer lugar se describe el detector DAP, basado en una etapa de preprocesado donde se suprime la media de la señal, una etapa de detección de envolvente en la que se estudiaron dos

técnicas, la serie de la raíz del valor cuadrático medio y la transformada de Hilbert, y finalmente una regla de decisión con umbral adaptativo. Dada la importancia que tienen los artefactos de movimiento en la señal PPG, el detector incluye una etapa de detección de artefactos basada en los parámetros Hjorth. A continuación se describe el detector de apneas a partir de señales respiratorias, compuesto de una etapa donde se calcula la desviación estándar de la señal en una ventana deslizante y posteriormente se determinan los episodios apnéicos mediante una regla de decisión adaptativa y su asociación con desaturaciones de oxígeno. Después se presenta un estudio que analiza la relación entre eventos DAP y apneas y se estudia el efecto de la duración de los segmentos de la señal PSG de cara a la clasificación. Seguidamente se describe el estudio clínico diseñado para la evaluación del valor diagnóstico del índice derivado de la PPG. Finalmente se presentan y discuten los resultados.

El contenido de este capítulo ha originado varias contribuciones a congresos internacionales y un artículo de revista.

- E. Gil, V. Monasterio, J. M. Vergara, y P. Laguna. Pulse photoplethysmography amplitude decrease detector for sleep apnea evaluation in children. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2005.
 - E. Gil, J. M. Vergara, y P. Laguna. Study of the relationship between pulse photoplethysmography amplitude decrease events and sleep apnea in children. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3887–3890, 2006.
 - E. Gil, J. M. Vergara, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Obstructive sleep apnea syndrome analysis in children by decreases in the amplitude fluctuations of pulse photoplethysmography: role of recording duration and heart rate variability. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6089–6093, 2007.
 - E. Gil, J. M. Vergara, y 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*, 3:267–277, 2008. doi:10.1016/j.bspc.2007.12.002.
- **Capítulo 4:** En este capítulo se aborda un análisis clásico de la variabilidad del ritmo cardiaco en relación con los eventos DAP. En primer lugar se hace una introducción al análisis espectral no estacionario. Después se presenta la metodología empleada en la obtención de la HRV y la transformación tiempo-frecuencia utilizada. A continuación se detalla el análisis estadístico utilizado para ver el comportamiento del ANS a través de la HRV durante los eventos DAP. Seguidamente se presenta un estudio clínico similar al introducido en el capítulo anterior para evaluar la capacidad diagnóstica de los índices derivados del análisis de la HRV mediante un análisis lineal discriminante.

Finalmente, se presentan y discuten los resultados. El contenido de este capítulo ha originado varias contribuciones a congresos internacionales y dos artículos de revista.

- E. Gil, M. O. Mendez, O. Villantieri, J. Mateo, J. M. Vergara, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Heart rate variability during pulse photoplethysmography decreased amplitude fluctuations and its correlation with apneic episodes. En *Computers in Cardiology*, pp. 165–168, 2006.
- E. Gil, J. M. Vergara, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Obstructive sleep apnea syndrome analysis in children by decreases in the amplitude fluctuations of pulse photoplethysmography: role of recording duration and heart rate variability. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6089–6093, 2007.
- M. O. Mendez, E. Gil, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Relationship among envelope fluctuations in ppg, hrv and apnea. En *5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, 2008.
- E. Gil, M. Mendez, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Detection of obstructive sleep apnea in children using decreases in the amplitude fluctuations of ppg signal and hrv. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3479–3482, 2008.
- M. O. Mendez, A. M. Bianchi, N. Montano, V. Patrino, E. Gil, C. Mantaras, S. Aiolfi, and S. Cerutti. On arousal from sleep: time-frequency analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 46:341–351, 2008. doi 10.1007/s11517-008-0309-z.
- E. Gil, M. O. Mendez, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, and P. Laguna. Discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children by HRV analysis. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 56:1005–1014, 2009.

• **Capítulo 5:**

En este capítulo se estudia la relación entre la PTT y los eventos DAP. En primer lugar se detalla el método empleado para la obtención de la señal PTT y la transformación tiempo-frecuencia utilizada para el análisis de su variabilidad dado el carácter no estacionario de la misma. Al igual que en el capítulo anterior se realiza un análisis estadístico para ver el comportamiento del ANS a través de la PTT durante los eventos DAP y seguidamente se presenta un estudio clínico para evaluar la capacidad diagnóstica de los índices derivados del análisis de la PTTV mediante un análisis lineal discriminante. Finalmente, se presentan y discuten los resultados. El contenido de este capítulo ha originado varias contribuciones a congresos internacionales y un artículo de revista que está aún en proceso de revisión.

- M. Orini, R. Bailón, E. Gil, L. Mainardi y P. Laguna. Framework for continuous quantification of spectral Coherence using Quadratic Time-Frequency

- distributions: exploring cardiovascular coupling. En *Biosignal Interpretation*, 2009.
- E. Gil, J. M. Vergara y P. Laguna. Pulse Transit Time Variability versus Heart Rate Variability during Decreases in the Amplitude fluctuations of Photoplethysmography signal. En *Biosignal Interpretation*, 2009.
 - E. Gil, J. M. Vergara y P. Laguna. PTT variability for discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children. Enviado *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*.
- **Capítulo 6:** En este capítulo se recopilan las conclusiones, aportaciones realizadas y posibles extensiones futuras del trabajo realizado en esta tesis.

*Nunca desistas de un sueño.
Sólo trata de ver las señales que te lleven a él.*
P. Coelho.

Capítulo 2

Bases de datos

2.1 Introducción

En este capítulo se presentan las bases de datos utilizadas en el desarrollo de la tesis, tanto simuladas como reales. Se detalla el método empleado para generar las señales PPG simuladas y las características fundamentales de las bases de datos correspondientes a registros polisomnográficos reales. Estas bases de datos se emplearon tanto en la validación y caracterización de los diferentes detectores desarrollados como en los estudios clínicos realizados.

2.2 Simulación de señales PPG

En la primera fase de la tesis se utilizaron señales PPG de simulación para evaluar el detector de eventos DAP que se detalla en el capítulo siguiente, ver Sección 3.2.1. La simulación describe cuantitativamente un comportamiento fisiológico mediante fórmulas matemáticas, y se utiliza para replicar señales generadas por el cuerpo humano. Una ventaja de la simulación es la posibilidad de investigar condiciones difíciles de manejar empíricamente. Otra ventaja de particular relevancia para la evaluación del detector es la facilidad de controlar las propiedades de la señal simulada con un conjunto de parámetros concretos.

Las simulaciones suelen basarse en modelos matemáticos existentes, tanto de señal como de ruido, pero en este caso no ha sido así. Para generar la señal se toma un ciclo “modelo” o “patrón” de una señal real normalizado a amplitud 1. Este patrón determina la morfología de la señal PPG simulada que por tanto mantendrá la morfología de señales reales. En la Figura 2.1 se muestra el patrón empleado para la simulación de señales PPG.

La frecuencia de muestreo del patrón es de 50 Hz, y por tanto esta será la frecuencia de muestreo de la señal PPG simulada. La señal simulada se obtiene repitiendo el patrón las veces necesarias hasta obtener un señal PPG de la duración deseada. La amplitud de

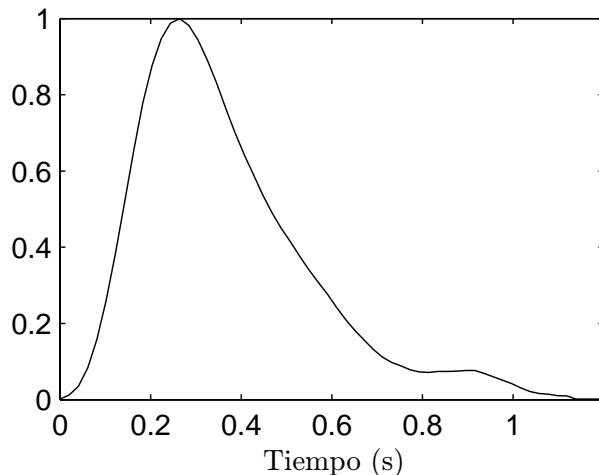


Figura 2.1: Patrón empleado para la simulación de señales PPG.

la onda de pulso es un parámetro de la simulación, esta amplitud se modifica ligeramente multiplicando cada ciclo por un factor aleatorio correspondiente a una variable gaussiana de media cero y varianza la centésima parte de la amplitud seleccionada para asemejarse más a las señales reales.

Las señales simuladas se basan en el supuesto de que en los episodios de atenuación que se quieren detectar, eventos DAP, la amplitud de la señal PPG baja por debajo del 33 % del nivel de referencia (esta amplitud de referencia se evalúa en los ciclos anteriores al episodio). Aquellos episodios cuya amplitud sea mayor que dicho umbral de 33 % no son considerados como eventos DAP, esos eventos los denotaremos por pDAP (pseudoDAP). Este umbral inicial se acordó en base a la experiencia del servicio de neurología del Hospital Miguel Servet. Posteriormente se estudió en señales reales su influencia en la ayuda al diagnóstico del OSAS y se ajustó su valor en base a los estudios clínicos realizados en la tesis. La Figura 2.2 muestra la definición del umbral en una señal PPG simulada.

El simulador genera ambos tipos de episodios, DAP y pDAP, de forma que se puede seleccionar la frecuencia de ocurrencia de cada uno de ellos. La posición, duración y amplitud se genera de forma aleatoria mediante variables uniformes, teniendo en cuenta, eso si, el umbral de diferenciación entre DAP y pDAP y que la duración de los episodios tiene que hallarse comprendida entre los 3 y 30 ciclos cardiacos. La pendiente de bajada y subida de cada uno de los episodios también se corresponde a una variable aleatoria uniforme cuyos valores se encuentran comprendidos entre uno y tres ciclos. Además es posible añadir ruido blanco a la señal simulada fijando la relación señal a ruido.

Por tanto en la simulación se pueden controlar los siguientes parámetros:

- Duración de la señal PPG simulada

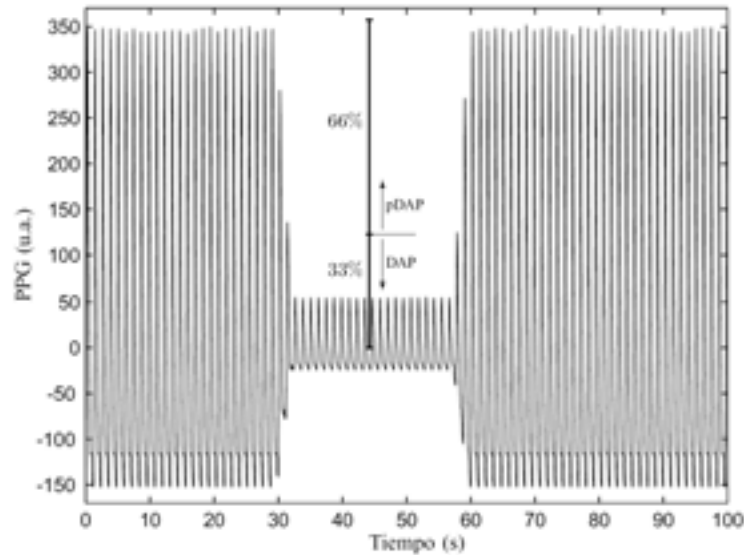


Figura 2.2: Definición de eventos DAP y pDAP en señales simuladas.

- Nivel de línea de base
- Amplitud de la onda
- Número de eventos DAP por hora
- Número de eventos pDAP por hora
- Relación señal a ruido

2.3 Bases de datos de polisomnografía en niños

Se registraron dos bases de datos de registros polisomnográficos de niños en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, España. Los equipos empleados en los registros de las bases de datos fueron un polígrafo digital (EGP800, Bitmed) y un capnógrafo/pulsioxímetro (COSMO ETCO2/SpO2 Monitor Novamatrix). Los equipos se sincronizaron mediante el interfaz del polígrafo EGP800 que permite la entrada de equipos externos al convertor analógico-digital, en la Figura 2.3 se muestra un esquema del sistema de adquisición de registros polisomnográficos.

2.3.1 Equipos para la adquisición de registros polisomnográficos

A continuación se describe brevemente cada uno de los equipos.

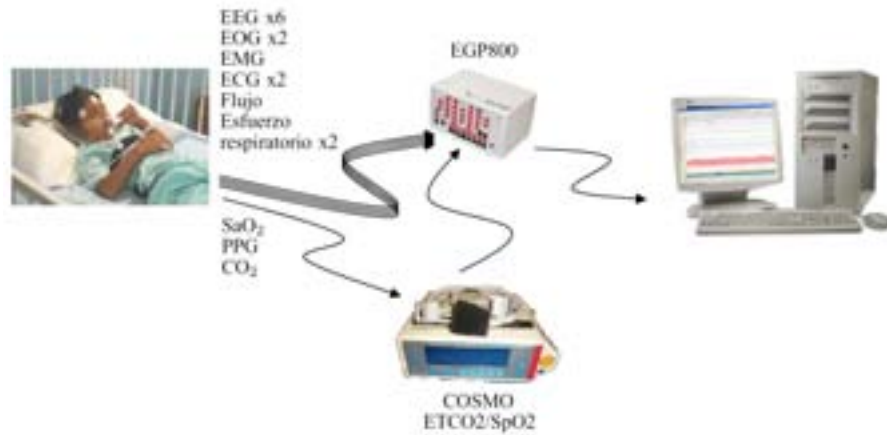


Figura 2.3: Esquema del sistema de adquisición de registros polisomnográficos.

Polígrafo digital EGP800

El EGP800 es un sistema para la realización de estudios electroencefalográficos y polisomnográficos. Posee un número variable de canales polivalentes que permiten almacenar en soporte digital diferentes tipos de señales, seleccionables individualmente para cada canal.



Figura 2.4: Polígrafo digital EGP800.

El equipo dispone de 32 canales, 29 polivalentes y 3 de propósito fijo. Todos los canales polivalentes admiten señales de los siguientes tipos:

- EMG, EEG, EOG, ECG: electrodos de disco, impedancia superior a $10M\Omega$ y razón de rechazo al modo común de 105 dB.
- Sensores poligráficos:

- Flujo respiratorio: un sensor, que combina flujo oral y nasal, basado en termopar T-E. De forma opcional se pueden obtener las señales de flujo oral y flujo nasal por separado.
- Esfuerzo torácico y abdominal: un sensor, basado en un cristal piezoeléctrico montado sobre una fina banda elástica.
- Ronquido: un sensor, sujeto al cuello del paciente mediante un adhesivo, que mide el nivel de vibración del ronquido. Tecnología piezo sensitiva o RC.
- Movimiento: sensor sujeto al brazo o el tobillo del paciente, detecta el movimiento de la extremidad (síndrome de piernas inquietas, etc.). Tecnología piezo sensitiva.
- Cualquier otro sensor poligráfico: Además de los anteriores sensores descritos se puede conectar cualquier otro sensor (UARS, transductores de presión, etc.) ya que los conectores del EGP800 siguen un estándar internacional.

Adicionalmente, tres canales de propósito fijo completan las entradas disponibles:

- Ritmo cardiaco mediante pulsioximetría, permite un rango entre 18 y 255 pulsos por minuto.
- Saturación de oxígeno, permite un rango entre 0 a 100 % de saturación de oxígeno.
- Sensor DC: Habitualmente se coloca un sensor de posición corporal, que se coloca sobre la banda torácica pero puede colocarse cualquier otro sensor DC.

Cada canal puede muestrearse a 100 ó 500 Hz con una resolución de 16 bits por muestra y un rango dinámico de 1V.

Capnógrafo/pulsioxímetro COSMO ETCO₂/SpO₂

Este equipo permite medir la señal de CO₂ (capnografía), mediante una línea de muestreo nasal que analiza el gas exhalado, y la onda de pulso (pulsioximetría), o relación entre la oxihemoglobina y la suma del resto de hemoglobinas presente en la sangre arterial, basándose en la espectrofotometría y en la pletismografía. Las señales que proporciona el equipo son:

- Presión parcial de CO₂. Permite un rango de 0 a 100 mmHg con una precisión de ± 2 mmHg para el rango de 0 a 40 mmHg y un 5 % de la medida para el rango de 41 a 100 mmHg. La señal se muestrea a 4 Hz.
- Saturación de oxígeno. Permite un rango de 0 a 100 % con una precisión de ± 2 % en el rango de 80 a 100 % y sin definir para valores por debajo del 79 %. La resolución en la medida es de 1 % y la frecuencia de muestreo 4 Hz.
- Señal fotopletismográfica. Permite un rango de 0 a 1 V y se encuentra muestreada a 100 Hz.

Estas señales son muestreadas por el capnógrafo/pulsioxímetro y después convertidas de nuevo a analógicas. Las salidas analógicas del capnógrafo/pulsioxímetro se convierten en entradas analógicas para el polígrafo EGP800.

La mayoría de los pulsioxímetros comerciales incorporan un control automático de ganancia para la señal PPG. Generalmente la señal PPG se emplea para derivar el ritmo cardiaco para lo que es útil mantener la señal dentro de un rango que permita una fácil detección de la onda de pulso. Sin embargo, en nuestra aplicación la amplitud de la onda de la señal PPG es de gran importancia por lo que se debe desconectar el control automático de ganancia del pulsioxímetro.

Software

El sistema de poligrafía EGP800 guarda las señales registradas en un formato propietario mediante el software de adquisición 'XGP Lab', en la Figura 2.5 se muestra una pantalla de ejemplo del programa.

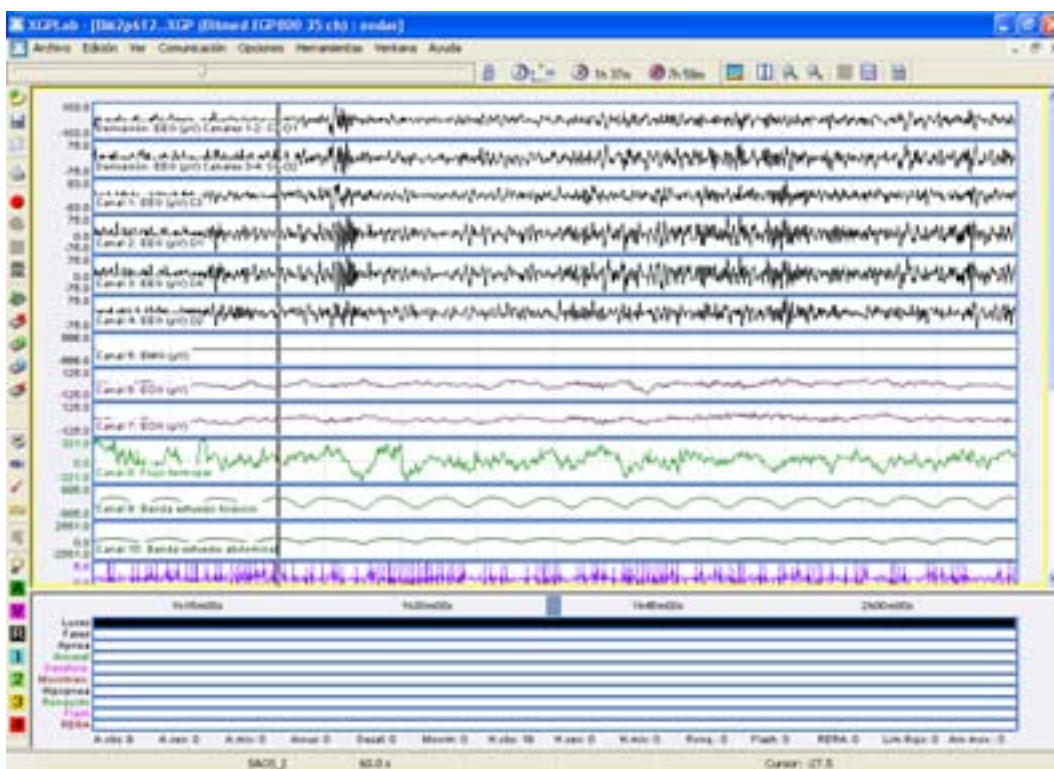


Figura 2.5: Pantalla de ejemplo del programa 'XGP Lab'.

Se ha implementado un software capaz de leer los datos del formato propietario y guardarlos en diferentes formatos, compatibles con los programas habitualmente utilizados

en la investigación de señales biomédicas. El sistema de poligrafía guarda los datos en un fichero de extensión `.xgp`, que consta de una parte de cabecera y una parte de datos. La cabecera contiene información del número de canales registrados, del tipo de cada canal, de la frecuencia de muestreo de cada canal, del número de muestras total y por canal, entre otros tipos de información. Los datos pertenecientes a los distintos canales se almacenan de forma intercalada. Si la frecuencia de muestreo es la misma para todos los canales se almacena primero la primera muestra de todos los canales, seguida de la segunda muestra de todos los canales, etc. La frecuencia de muestreo de los diferentes canales puede ser distinta, siempre que las frecuencias de muestreo de todos los canales sean divisoras de la máxima frecuencia de muestreo. En este caso los datos se almacenan también de forma intercalada, pero teniendo en cuenta que no en todos los canales las muestras tienen asignado un valor; el número y orden de las muestras lo determina la máxima frecuencia de muestreo.

Una vez extraída la información de cabecera y los datos del fichero de extensión `.xgp` se guarda la información en ficheros compatibles con Matlab[®], de The MathWorks Inc., (fichero de extensión `.mat` con información de cabecera y datos) y Wave, de PhysioNet, (un fichero de extensión `.hea` con información de cabecera y un fichero de extensión `.dat` con los datos).

2.3.2 Registros polisomnográficos

Los registros polisomnográficos se adquirieron en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, donde los canales registrados fueron:

- EEG. Seis canales EEG (C3, O1, C4, O2, C3-O1 y C4-O2).
- EMG. Un canal electromiográfico en el mentón.
- EOG. Dos canales de electrooculografía (izquierdo y derecho).
- Flujo respiratorio. Mediante un termistor oro-nasal.
- Esfuerzo respiratorio. Dos canales (pecho y abdomen) registrados mediante bandas de pletismografía.
- Ronquido. Registrado mediante un micrófono en el cuello.
- ECG. Dos canales (derivaciones I y II).
- SaO₂. Un canal de saturación de oxígeno.
- PPG. Un canal de PPG, mediante un pulsioxímetro colocado en el dedo de la mano.
- CO₂. Registrado mediante el capnógrafo con un sensor nasal que analiza el gas exhalado.

Todos los canales fueron muestreados a 100 Hz excepto los canales ECG donde la frecuencia de muestreo fue de 500 Hz.

2.3.3 Bases de datos

Los registros polisomnográficos correspondieron a niños de los que se sospechaba que pudieran padecer OSAS. Los registros fueron anotados manualmente por expertos clínicos siguiendo procedimientos estándar [59, 84] para discriminar los sujetos con OSAS de los normales. Los protocolos desarrollados en esta tesis fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza. Se registraron dos bases de datos en el citado Hospital Miguel Servet, MSDBI y MSDBII, que se detallan a continuación.

MSDBI

La base de datos MSDBI está compuesta por registros polisomnográficos pertenecientes a 22 niños (13 niños y 9 niñas, de edad 4.6 ± 1.9 años) registrados durante una noche completa en la unidad de sueño del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se establecieron 3 subconjuntos dentro de la base de datos para la realización de diferentes análisis.

- Subconjunto I (MSDBIsI). En 10 registros (5 niños y 5 niñas, de edad 4.3 ± 1.8 años), se anotaron manualmente los artefactos de la señal PPG para poder evaluar el método de detección de artefactos que se describe en la Sección 3.2.1.
- Subconjunto II (MSDBIsII). En 9 registros (5 niños y 4 niñas, de edad 3.9 ± 1.9 años), se anotaron manualmente los eventos de atenuación de la señal PPG mayores del 60% para poder evaluar el detector de eventos DAP que se describe en la Sección 3.2.1.
- Subconjunto III (MSDBIsIII). Este subconjunto incluye 13 registros (8 niños y 5 niñas, de edad 4.8 ± 2.5 años) y se utilizó en el estudio de la relación entre los eventos DAP y las apneas descrito en la Sección 3.4.1.

Las principales características de la base de datos, así como las de cada subconjunto se muestran en la Tabla 2.1. El criterio utilizado para la inclusión de un registro en un subconjunto fue el siguiente:

- La disponibilidad del registro en el momento de realización del estudio.
- Para el subconjunto I (MSDBIsI), registros que presentasen zonas artefactadas en la señal PPG.
- Para el subconjunto II (MSDBIsII), registros que no presentasen excesivas zonas con artefactos en la señal PPG.
- Para el subconjunto III (MSDBIsIII), registros que no presentasen excesivas zonas con artefactos en las señales PPG y flujo respiratorio.

Tabla 2.1: Características MSDBI

Registro	MSDBI			Duración (min)	MSDBIsI evaluación artefactos	MSDBIsII evaluación DAP	MSDBIsIII relación DAP y apnea
	Diagnóstico clínico	Edad (años)	Sexo				
s1	OSAS	3,5	♂	411	-	SI	-
s2	OSAS	2	♀	451	SI	SI	SI
s3	OSAS	3,5	♂	429	SI	SI	SI
s4	OSAS	4	♂	466	-	SI	-
s5	OSAS	5	♂	438	-	SI	-
s6	OSAS	6	♀	441	-	-	SI
s7	OSAS	4	♂	468	SI	-	SI
s8	OSAS	4	♂	442	-	-	SI
s12	OSAS	2	♂	461	-	-	SI
s201	Control	4	♀	457	SI	SI	-
s202	Control	7,5	♀	471	SI	-	SI
s203	Control	4	♂	513	-	-	SI
s204	Control	6	♀	145	-	-	SI
s205	Control	5	♀	472	-	-	SI
s206	Control	3	♂	475	-	-	SI
s208	Control	10	♂	466	-	-	SI
s209	Control	6	♂	493	-	-	SI
s401	Dudoso	7	♀	440	SI	SI	-
s402	Dudoso	3	♂	423	-	SI	-
s403	Dudoso	3	♀	429	-	SI	-
s601	OSAS	4	♂	416	SI	-	-
s602	Control	5	♀	478	SI	-	-
TOTAL					8	9	13

MSDBII

La base de datos MSDBII está compuesta por registros polisomnográficos pertenecientes a 21 niños (12 niños y 9 niñas, de edad 4.5 ± 2.0 años) registrados durante una noche completa en la unidad de sueño del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Las principales características de la base de datos se muestran en la Tabla 2.2. La única diferencia entre las bases de datos MSDBI y MSDBII es que la segunda se registró con el control automático de ganancia del capnógrafo/pulsioxímetro desconectado. Esta base de datos se utilizó para estudiar el valor diagnóstico de los eventos DAP, Sección 3.4.2, el valor diagnóstico de los eventos DAP con información de la HRV, Sección 4.6, y el valor diagnóstico de los eventos DAP con información de la PTTV, Sección 5.5.

Tabla 2.2: Características MSDBII

MSDBII				
Registro	Diagnóstico clínico	Edad (años)	Sexo	Duración (min)
s38	OSAS	3	♂	316
s39	OSAS	3	♂	155
s40	OSAS	4	♀	140
s41	OSAS	8	♀	280
s42	OSAS	5	♂	448
s43	OSAS	4	♀	326
s45	OSAS	3	♀	477
s46	OSAS	6	♀	460
s48	OSAS	5	♂	455
s49	OSAS	2	♂	411
s262	OSAS	4	♂	469
s247	Control	6	♀	360
s248	Control	4	♂	70
s250	Control	2	♀	100
s251	Control	4	♂	440
s253	Control	3	♀	115
s255	Control	10	♂	464
s258	Control	5	♂	405
s259	Control	4	♂	422
s260	Control	8	♀	385
s263	Control	3	♂	465

2.4 Base de datos de polisomnografía en adultos

La base de datos Apnea-ECG Database de Physionet (AEDBP) [165] contiene registros polisomnográficos de 70 pacientes adultos anotados manualmente minuto a minuto por expertos clínicos. La duración de los registros varía de 7 a 10 horas.

Los canales registrados fueron:

- ECG. Un canal ECG muestreado a 100Hz y con un tamaño de 16 bits por muestra.

En ocho registros de la base de datos, además del canal ECG, se incluye información de las señales de respiración:

- Flujo respiratorio, medido mediante un termistor nasal.
- Esfuerzo respiratorio. Dos canales (pecho y abdomen), registrados mediante pletismografía inductiva.
- Saturación de oxígeno.

Todos los canales se muestrearon a 100Hz y con una resolución de 16 bits por muestra.

Este subconjunto que incluye información de las señales respiratorias será el utilizado en la tesis para evaluar el detector de apneas que se presenta en la Sección 3.2.2 . Las principales características de estos registros se muestran en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3: Características AEDBP

Registro	AEDBP		
	Diagnóstico Clínico	Duración (min)	Número apneas
a01.r	OSAS	493	592
a02.r	OSAS	530	602
a03.r	OSAS	522	338
a04.r	OSAS	497	628
b01.r	Dudoso	486	19
c01.r	Control	483	0
c02.r	Control	501	1
c03.r	Control	453	0

Puesto que las anotaciones de la base de datos son minuto a minuto los inicios y finales de cada una de las apneas se anotaron manualmente respetando el criterio indicado por los expertos clínicos.

2.5 Conclusiones

En este capítulo se han introducido las bases de datos utilizadas en el desarrollo de la tesis, tanto reales como simuladas.

Se ha presentado el método utilizado en la generación de señales PPG simuladas basado en la repetición de un patrón correspondiente a un ciclo cardiaco de una señal PPG real, y en la generación de eventos de atenuación de la señal PPG, tanto los considerados significativos, DAP, como los no significativos pDAP.

Se han presentado las bases de datos de polisomnografía en niños registradas en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, donde en primer lugar se han señalado las características de los equipos utilizados en los registros, a continuación la configuración

de los diferentes canales polisomnográficos registrados y finalmente la información de las bases de datos referentes al número de registros y características de los pacientes.

Se ha presentado la información principal de la base de datos Apnea-ECG Data Base de Physionet, correspondiente a registros polisomnográficos de adultos.

Estas bases de datos serán utilizadas en la tesis tanto para evaluar y caracterizar los diferentes detectores desarrollados como para la realización de estudios clínicos que nos permitirán evaluar la utilidad de los diferentes índices clínicos propuestos en la tesis para la ayuda al diagnóstico del OSAS.

*Hay dos maneras de difundir la luz...
ser la lámpara que la emite, o el espejo que la refleja.*
L. Yutang.

Capítulo 3

Detección de apneas a partir de eventos de disminución de la amplitud de las oscilaciones de la PPG

3.1 Introducción

Una característica muy importante del aparato vascular es que todos los vasos sanguíneos son distensibles. Cuando aumenta la presión de los vasos sanguíneos éstos se dilatan y, por tanto, disminuye su resistencia. La naturaleza distensible de las arterias las permite acomodarse al gasto pulsátil del corazón y superar las pulsaciones de la presión. Las paredes arteriales están recubiertas de músculos capaces de contraerse o relajarse, produciendo constricción o dilatación arteriolar. Esto está regulado por varios mecanismos entre los que se encuentra el sistema vegetativo que determina un tono al músculo vascular. En función del sistema dominante (simpático o parasimpático) los vasos se contraen (vasoconstricción) o dilatan (vasodilatación).

Varios estudios indican que cuando se produce una apnea se da un aumento de la actividad simpática [166–168]. La hipoxia juega un papel importante en esta relación [71, 169]. Esta activación simpática está asociada a un incremento del ritmo cardiaco, un aumento del volumen sistólico y una vasoconstricción [69, 75–77] y posiblemente esté relacionada con un arousal transitorio [72, 170–173]. La vasoconstricción se refleja en la señal PPG en una disminución de la amplitud de las oscilaciones entre el aumento de presión sistólica y diastólica [122, 174–176]. Existen estudios acerca del diagnóstico del OSAS basados en una detección de las vasoconstricciones usando técnicas pletismográficas en el dedo [176] o una medida del tono arterial periférico (PAT), que es una señal fisiológica similar a la PPG y que también mide el volumen de la sangre arterial en el dedo [45–53, 124–126].

La hipótesis de trabajo que se estudia en este capítulo es que los descensos en la amplitud de las oscilaciones de la señal PPG tienen una relación directa con los microdespertares asociados a apneas durante el sueño mediante la activación del sistema simpático [122]. De manera que una detección automática de los eventos DAP puede servir para cuantificar indirectamente las apneas del sueño. El esquema de la Figura 3.1 muestra las relaciones existentes.

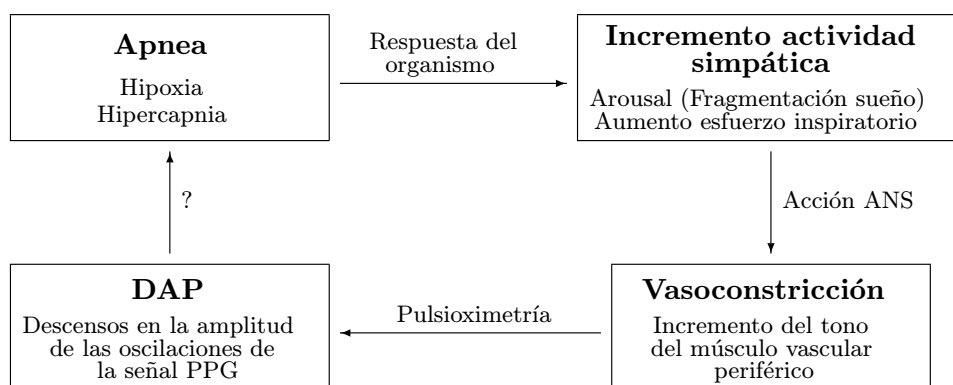


Figura 3.1: Relaciones existentes en la hipótesis de trabajo.

En este capítulo se estudia la relación existente entre las apneas del sueño que se producen en niños y los eventos DAP, como paso previo a un posible uso diagnóstico o de escrutinio de la señal PPG en los desordenes respiratorios del sueño. Para ello se han desarrollado un detector de eventos DAP, un detector de apneas a partir de señales respiratorias, un estudio que relaciona los eventos DAP con las apneas y un estudio clínico para evaluar el valor diagnóstico de los índices derivados del análisis. En primer lugar se describe el detector DAP, basado en una etapa de preprocesado donde se suprime la media de la señal, una etapa de detección de envolvente en la que se estudiaron dos técnicas, la serie de la raíz del valor cuadrático medio y la transformada de Hilbert, y finalmente una regla de decisión con umbral adaptativo. Dada la importancia que tienen los artefactos de movimiento en la señal PPG, el detector incluye una etapa de detección de artefactos basada en los parámetros Hjorth [177,178]. A continuación se describe el detector de apneas a partir de señales respiratorias, compuesto de una etapa donde se calcula la desviación estándar de la señal en una ventana deslizante y posteriormente se determinan los episodios apnéicos mediante una regla de decisión adaptativa y su asociación con desaturaciones de oxígeno. Después se presenta un estudio que analiza la relación entre eventos DAP y apneas y se estudia el efecto de la duración de los segmentos de la PSG de cara a la clasificación. Seguidamente se describe el estudio clínico diseñado para la evaluación del valor diagnóstico del índice derivado de la PPG. Finalmente se presentan y discuten los resultados.

En la Figura 3.2 se presenta el esquema de los diferentes bloques del Capítulo 3.

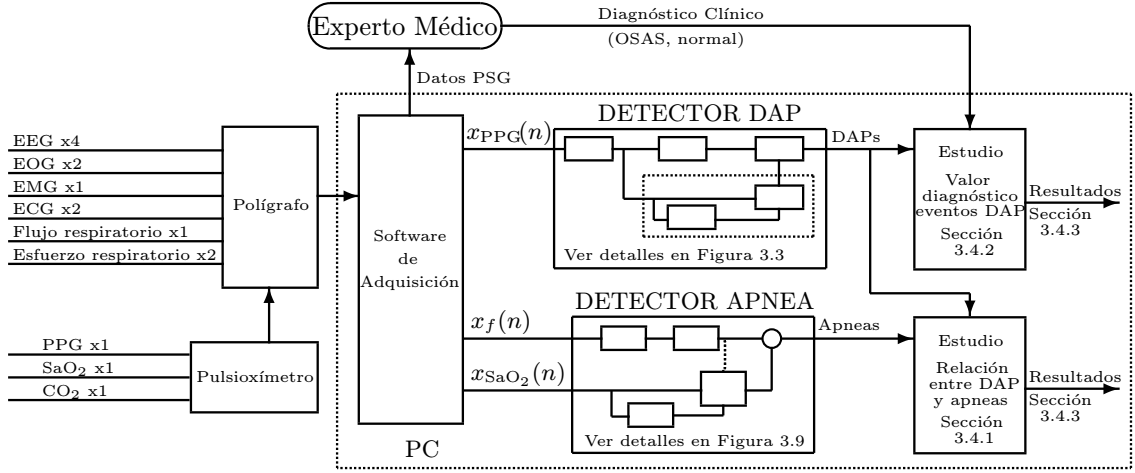


Figura 3.2: Esquema de los diferentes bloques del Capítulo 3.

3.2 Detectores

3.2.1 Detector de eventos DAP

A continuación se presentan los métodos desarrollados para detectar automáticamente los eventos DAP a partir de la señal PPG, $x_{PPG}(n)$. El detector DAP se basa en la estimación de la envolvente de la $x_{PPG}(n)$ y se compone de cuatro etapas: un preprocesado de la PPG, un detector de artefactos, una estimación de la envolvente y una regla de decisión, ver Figura 3.3.

Preprocesado

En la primera etapa se calcula automáticamente la longitud media de un ciclo cardíaco, T , de la señal $x_{PPG}(n)$. Esta medida se utiliza en el detector como referencia temporal. Su valor se determina por medio de un detector de cruces por cero aplicado a la señal $x_{PPG}(n)$ después de corregirle la media. Para cancelar la línea de base se aplica un filtro de media móvil, como se indica a continuación

$$x_{p_{DC}}(n) = x_{PPG}(n) - \frac{1}{M_p} \sum_{k=n-(M_p-1)}^n x_{PPG}(k). \quad (3.1)$$

A la señal resultante se la denota por $x_{p_{DC}}(n)$ y M_p representa la longitud del filtro. Se ha probado que un valor equivalente a 25 latidos, $M_p = 25F_m T$, donde F_m es la frecuencia de muestreo, es un buen compromiso entre el suavizado y el seguimiento de los valores medios de los episodios de atenuación.

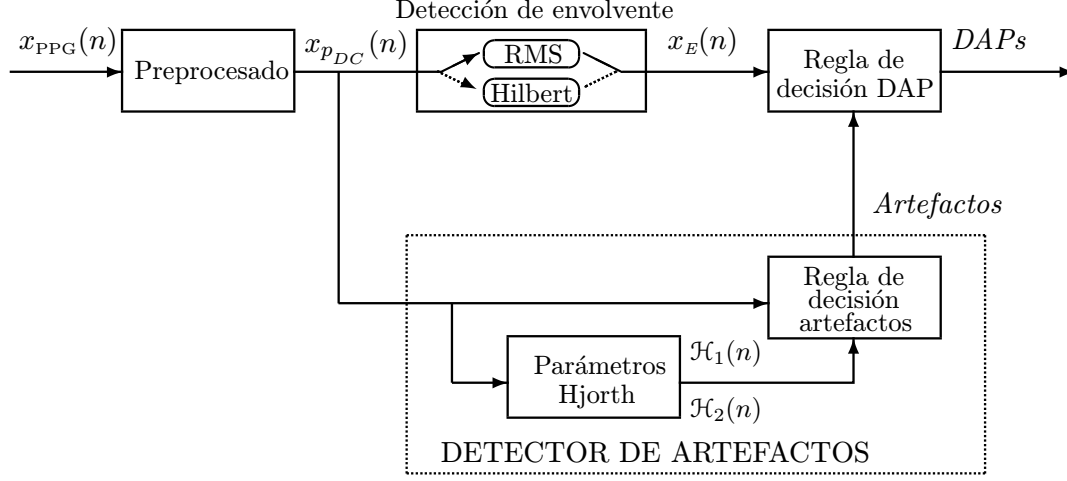


Figura 3.3: Esquema del detector DAP.

Detector de artefactos

Dada la importancia que tiene una detección adecuada de los posibles artefactos de movimiento de la señal PPG, se diseñó un detector de artefactos basado en los parámetros Hjorth [177, 178]. El principio básico de este detector es que, dadas las características de la señal PPG, cuando esta difiere claramente de una señal oscilatoria es muy probable que se trate de un artefacto de movimiento. Un proceso eficiente y robusto para determinar hasta que punto una señal se puede considerar oscilatoria proviene del dominio del EEG, donde los parámetros Hjorth \mathcal{H}_1 y \mathcal{H}_2 han sido propuestos como estimadores de la frecuencia central y la mitad del ancho de banda de la señal respectivamente.

Los parámetros Hjorth se definen en función de los momentos espectrales \bar{w}_i de i -ésimo orden

$$\bar{w}_i = \int_{-\pi}^{\pi} w^i S_{x_{p_{DC}}}(e^{j\omega}) d\omega, \quad (3.2)$$

donde $S_{x_{p_{DC}}}(e^{j\omega})$ es el espectro de potencia de $x_{p_{DC}}(n)$, como

$$\mathcal{H}_1(n) = \sqrt{\frac{\bar{w}_2(n)}{\bar{w}_0(n)}} \quad (3.3)$$

$$\mathcal{H}_2(n) = \sqrt{\frac{\bar{w}_4(n)}{\bar{w}_2(n)} - \frac{\bar{w}_2(n)}{\bar{w}_0(n)}}, \quad (3.4)$$

los cuales pueden ser estimados a partir de las expresiones temporales de los momentos en función del tiempo n [127], usando una ventana deslizante con solapamiento de longitud

P muestras

$$\hat{w}_i(n) \approx \frac{2\pi}{P} \sum_{k=n-(P-1)}^n \left(x_{p_{DC}}^{(i/2)}(k) \right)^2, i = 0, 2, 4. \quad (3.5)$$

Donde $x_{p_{DC}}^{(i/2)}(n)$ es la derivada $i/2$ de $x_{p_{DC}}(n)$, que puede ser estimada como

$$x_{p_{DC}}^{(1)}(n) = x_{p_{DC}}(n) - x_{p_{DC}}(n-1) \quad (3.6)$$

$$x_{p_{DC}}^{(2)}(n) = x_{p_{DC}}(n+1) - 2x_{p_{DC}}(n) + x_{p_{DC}}(n-1). \quad (3.7)$$

La Figura 3.4 muestra un ejemplo de los valores de los parámetros Hjorth con señales de simulación sinusoidales.

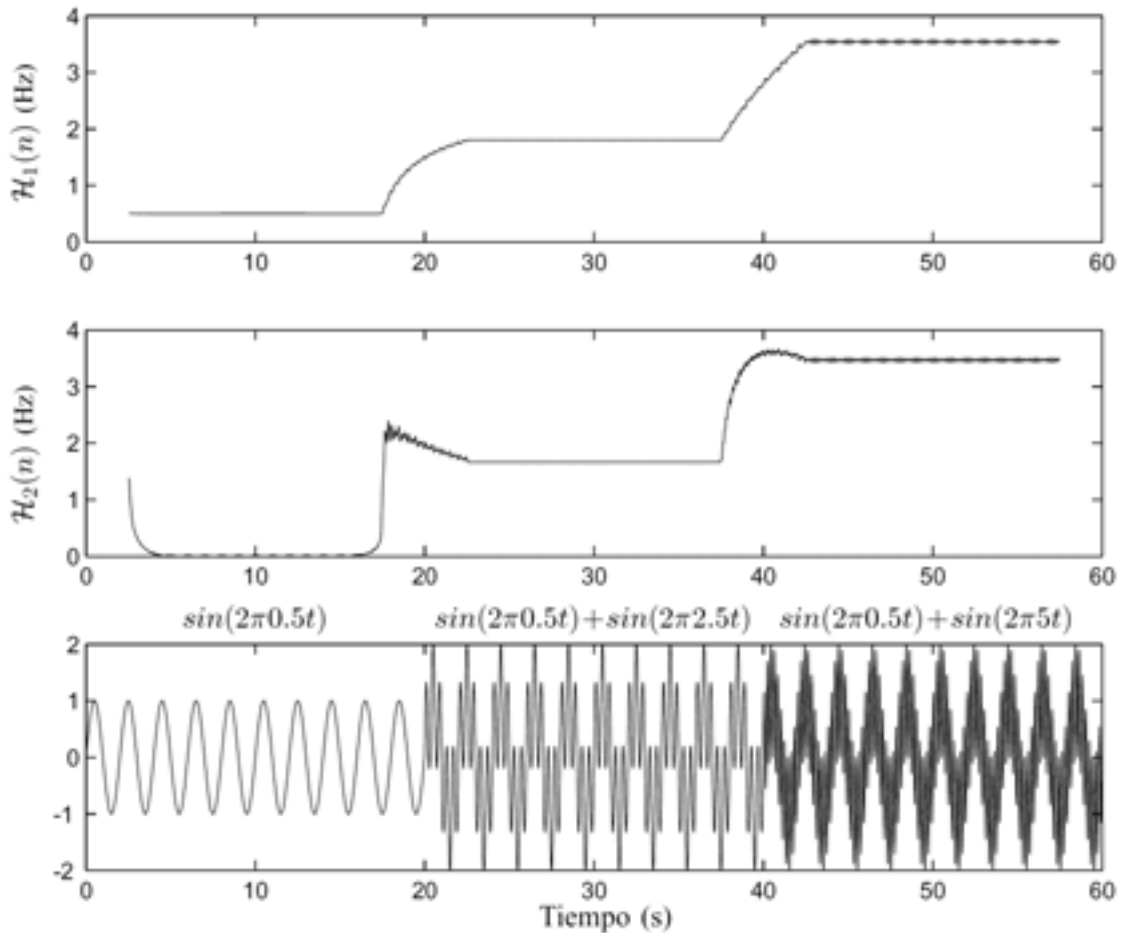


Figura 3.4: Ejemplo de los valores de los parámetros Hjorth con señales de simulación sinusoidales.

La señal PPG es una señal evidentemente oscilatoria con un marcado patrón cíclico sincronizado con el latido cardiaco, ver Figura 3.5 (a y b). Cuando se produce un artefacto de movimiento esta propiedad se pierde, (c y d). Se definieron dos umbrales η_1^l y η_1^u para la serie $\mathcal{H}_1(n)$. Cuando la frecuencia fundamental de la PPG difiere claramente de la frecuencia del ritmo cardiaco, $\mathcal{H}_1(n) \leq \eta_1^l$ o $\mathcal{H}_1(n) \geq \eta_1^u$, la muestra n se considera artefacto, ver (e). Para la serie $\mathcal{H}_2(n)$ se definió un único umbral, η_2 . Cuando la señal PPG no presenta un patrón oscilatorio su espectro se ensancha, $\mathcal{H}_2(n) \geq \eta_2$, y por tanto la muestra n se considera artefacto, ver (f).

Finalmente, los segmentos detectados como artefactos que estén separados entre sí una distancia menor que M muestras, se unen, y el resultado se considera como un único artefacto. Esto se realiza para descartar segmentos de señal de corta duración que se encuentran entre zonas artefactadas dado que no son de utilidad en el análisis de la señal PPG. La Figura 3.6 ilustra este proceso de fusión de artefactos próximos.

Detector de envolvente

El objetivo de esta etapa del detector es obtener una señal adecuada para ser comparada con el umbral de la etapa siguiente. Se han implementado dos alternativas para el cálculo de la envolvente de la señal, una basada en la serie de la raíz del valor cuadrático medio (RMS), $x_{E_{RMS}}(n)$, y otra basada en la transformada de Hilbert, $x_{E_H}(n)$.

Detección de envolvente mediante la raíz del valor cuadrático medio

$x_{E_{RMS}}(n)$ se calcula por medio de la raíz del valor cuadrático medio en una ventana de longitud N_p

$$x_{E_{RMS}}(n) = \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{k=n-(N_p-1)}^n x_{p_{DC}}^2(k)}. \quad (3.8)$$

En realidad $x_{E_{RMS}}(n)$ se calcula a una frecuencia de muestreo menor que la de la señal $x_{PPG}(n)$ (dos veces el ritmo cardíaco), reduciendo así la carga computacional.

Según [45] los periodos de vasoconstricción duran entre 3 y 30 segundos. Cuanto mayor sea el valor de N_p mayor será el filtrado paso bajo que se produce y por tanto las transiciones en la señal $x_{E_{RMS}}(n)$ serán más lentas. Debido a esto se ha empleado un valor pequeño de N_p (equivalente a dos ciclos cardíacos). Esta elección presenta algún problema como un posible aumento de los falsos positivos de corta duración debidos a la elevada variabilidad de la señal o también que un único evento apnéico sea fragmentado en varios cuando la amplitud de la envolvente se encuentre próxima al umbral de la regla de decisión. Para resolver estos problemas se han incluido dos nuevos parámetros: la duración mínima de los eventos y la distancia mínima entre eventos. De esta forma los falsos positivos de corta duración se eliminan y las detecciones próximas se agrupan.

Detección de envolvente mediante la transformada de Hilbert

La segunda alternativa se basa en la transformada de Hilbert [127]. La envolvente $x_{E_H}(n)$

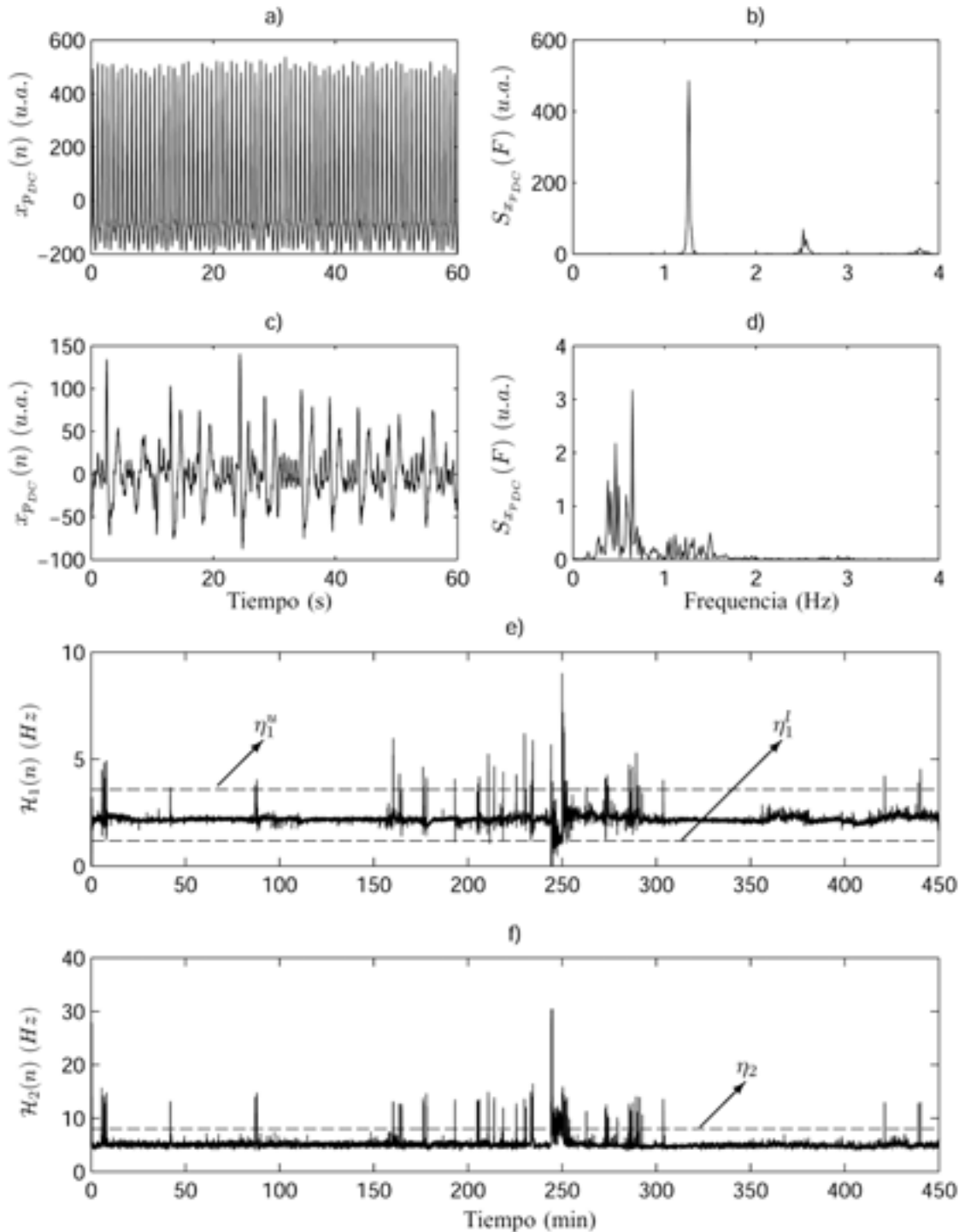


Figura 3.5: Señal PPG, $x_{p_{DC}}(n)$, sin artefactos (a) y su densidad espectral de potencia (b). Ejemplo de artefacto $x_{p_{DC}}(n)$ en (c) con su densidad espectral de potencia en (d). Parámetros Hjorth, $\mathcal{H}_1(n)$ en (e) y $\mathcal{H}_2(n)$ en (f), en una señal real (línea continua) y los umbrales (línea punteada) a lo largo de una noche.

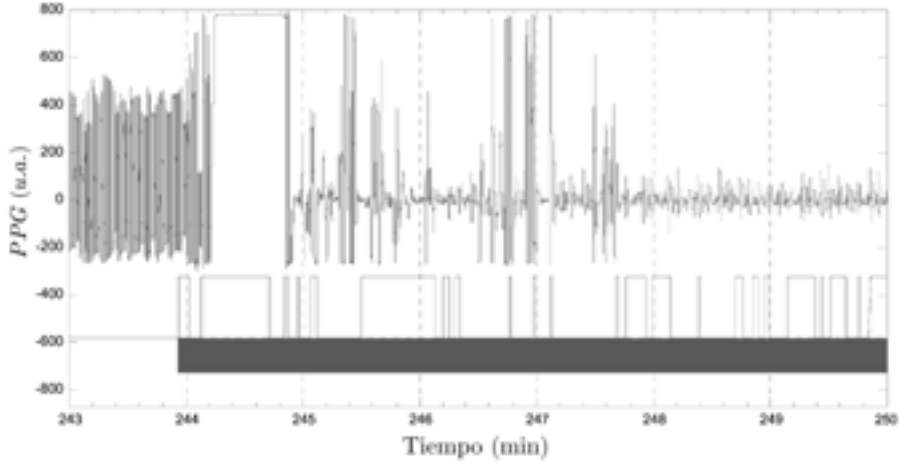


Figura 3.6: Ejemplo del proceso de fusión de artefactos consecutivos. Las múltiples zona artefactadas, indicadas por los pulsos positivos, se fusionan en una única anotación, región sombreada.

se obtiene después de un filtrado paso bajo de la señal $s(n)$

$$s(n) = \sqrt{x_{p_{DC}}^2(n) + \hat{x}_{p_{DC}}^2(n)}. \quad (3.9)$$

Donde $\hat{x}_{p_{DC}}$ es la transformada de Hilbert de $x_{p_{DC}}(n)$, obtenida por medio del cálculo de la DFT, la transformada de Hilbert en el dominio frecuencial y la DFT inversa para volver al dominio temporal.

Finalmente $s(n)$ es filtrada paso bajo, con una frecuencia de corte de 0,3 Hercios, para obtener la envolvente $x_{E_H}(n)$. Este filtrado es necesario ya que aunque la señal $x_{PPG}(n)$ presenta un patrón oscilatorio, $s(n)$ proviene de la equivalente paso bajo que tiene los armónicos de la señal original desplazados y mediante este filtrado se eliminan. En la Figura 3.7 se presenta el efecto del filtrado paso bajo, en a) se muestran $x_{p_{DC}}(n)$ y $s(n)$, en b) $x_{p_{DC}}(n)$ y $x_{E_H}(n)$ y en c), d) y e) las densidades espectrales de potencia de $x_{p_{DC}}(n)$, $s(n)$ y $x_{E_H}(n)$, respectivamente. En a) y d) se aprecia como en la señal $s(n)$ mantiene los armónicos, mientras que en la señal filtrada $x_{E_H}(n)$ estos armónicos se han eliminado como se observa en b) y e). Nótese que en los espectros representados en d) y e) la mayor parte de la potencia se encuentra en la componente de continua.

Regla de decisión DAP

La última etapa del detector es una regla de decisión basada en un umbral adaptativo, que se actualiza cuando no hay un evento DAP ni un artefacto de movimiento en la señal. Un evento se considera como DAP por el algoritmo de decisión cuando $x_E(n)$ es menor que el umbral $\zeta(n)$ establecido en ese instante, $x_E(n) < \zeta(n)$ y n no es un artefacto de acuerdo

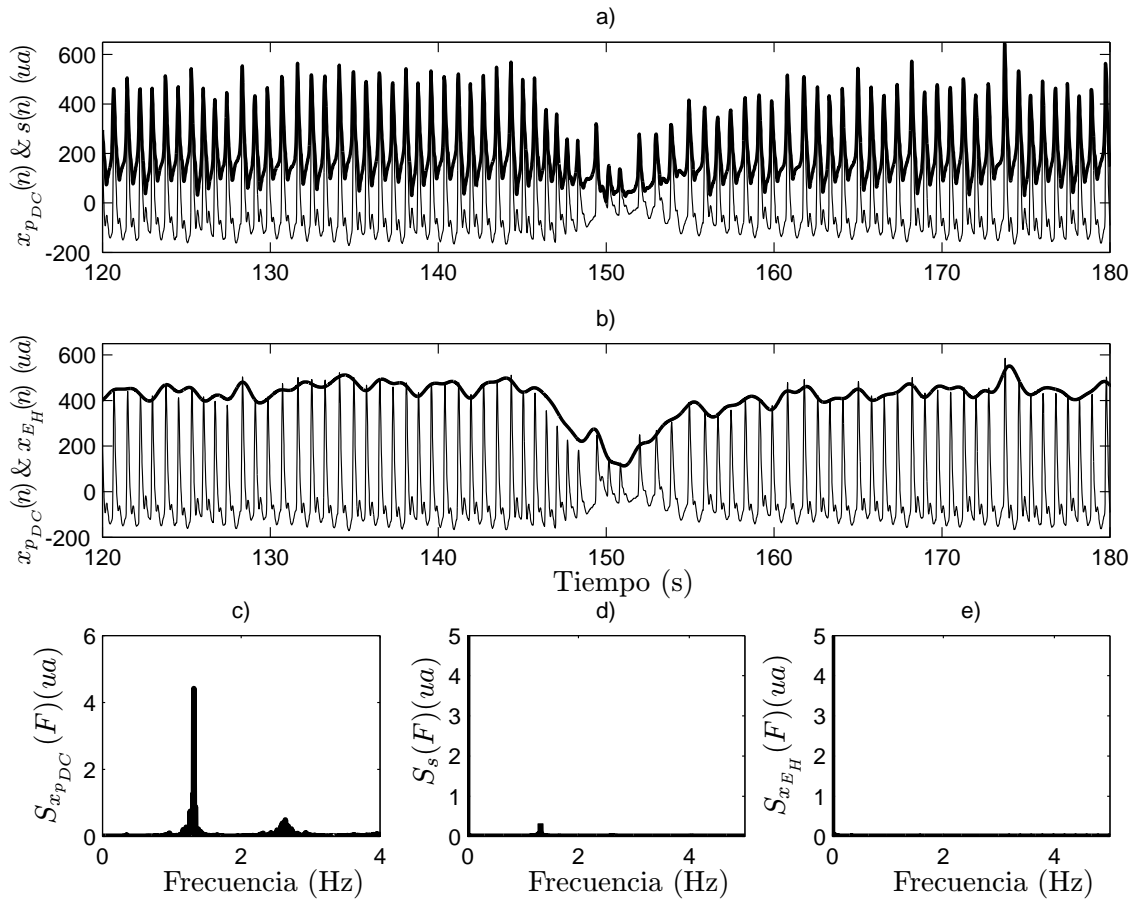


Figura 3.7: Efecto del filtrado paso bajo en la estimación de la envolvente de la señal PPG mediante la transformada de Hilbert. En a) se muestran $x_{p_{DC}}(n)$ (línea fina) y $s(n)$ (línea gruesa), en b) $x_{p_{DC}}(n)$ (línea fina) y $x_{EH}(n)$ (línea gruesa), en c), d) y e) las densidades espectrales de potencia de $x_{p_{DC}}(n)$, $s(n)$ y $x_{EH}(n)$, respectivamente.

con la metodología definida en 3.2.1. El umbral $\zeta(n)$ se calcula como

$$\zeta(n) = \begin{cases} \frac{U_p}{100L_p} \sum_{\substack{k=n-(L_p-1)-T_{L_p,n} \\ k \in \{n_a\}_\zeta}}^n x_E(k) & n \in \{n_a\}_\zeta \\ \zeta(n-1) & n \in \{n_c\}_\zeta \end{cases} \quad (3.10)$$

donde $\{n_a\}_\zeta$ es el conjunto de muestras que cumplen el criterio de ser tenidas en cuenta para la actualización del umbral y $\{n_c\}_\zeta$ es el conjunto de muestras que no cumplen dicho criterio, $T_{L_p,n}$ es el número de muestras $\in \{n_c\}_\zeta$ dentro del intervalo $[n - (L_p - 1) - T_{L_p,n}, n]$ tal que siempre el número de muestras $\{n_a\}_\zeta$ en ese intervalo es L_p . El umbral se calcula como el U_p por ciento de la media de $x_E(n)$ calculada con las últimas L_p muestras pertenecientes a $\{n_a\}_\zeta$.

Existen tres criterios diferentes para considerar que una muestra pertenece al conjunto de las que no se tienen en cuenta para la actualización del umbral. Es decir, $n \in \{n_c\}_\zeta$ si se cumple uno de los siguientes criterios:

- Cuando se detecta un evento DAP. Si la muestra n cumple que $x_E(n) < \zeta(n-1)$.
- Cuando el detector de artefactos considera $x_{p_{DC}}(n)$ como un artefacto, ver Sección 3.2.1.
- Cuando se produce un cambio brusco en la señal $x_E(n)$, así cuando la amplitud de la señal $x_E(n)$ comienza a decaer, debido a un evento DAP, el umbral permanece constante. Estos cambios bruscos se controlan por medio de la derivada de $x_E(n)$, según (3.11).

$$|x_E(n) - x_E(n-1)| > \frac{5}{F_m} A_E \quad (3.11)$$

donde A_E es la mitad del rango de oscilación de la amplitud de $x_{p_{DC}}(n)$ al inicio del registro.

La Figura 3.8 muestra el funcionamiento del detector y como se detecta un evento DAP. Los parámetros del detector en este ejemplo son $U_p = 45$, $L_p = 30F_mT$ y detección de envolvente basado en RMS.

3.2.2 Detector de apneas

A continuación se presenta el método desarrollado para detectar automáticamente los eventos apnéicos a partir de las señales respiratorias: señal de flujo respiratorio, $x_f(n)$, y señal de saturación de oxígeno, $x_{\text{SaO}_2}(n)$. El detector de apneas se compone de dos subdetectores que posteriormente combinan sus salidas, ver Figura 3.9. El primero es un detector de reducción del flujo respiratorio (RFR, *Respiratory Flow Reduction*) que

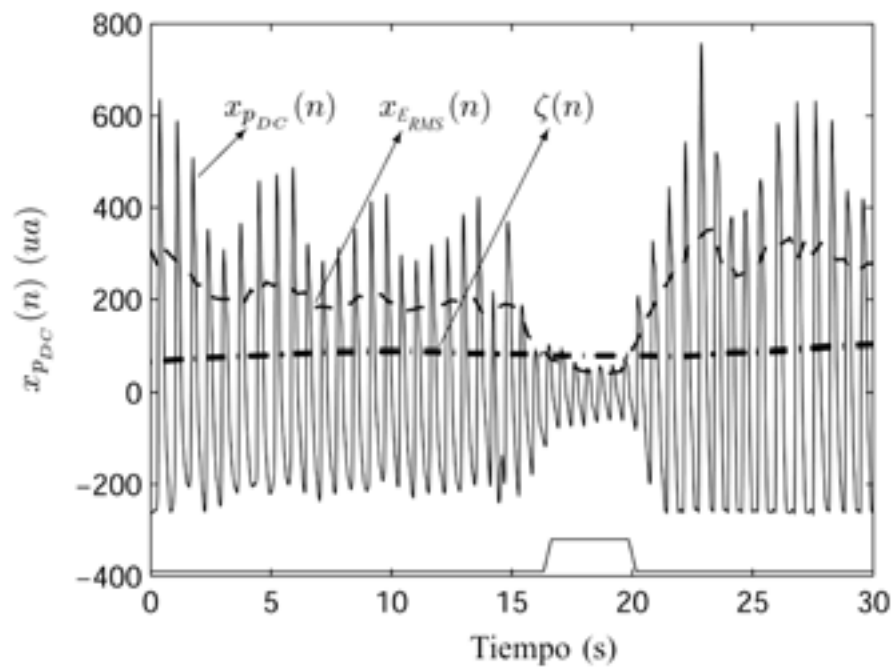


Figura 3.8: Ejemplo de detección de un evento DAP. $x_{p_{DC}}(n)$ (línea continua), $x_{E_{RMS}}(n)$ (línea discontinua) y $\zeta(n)$ (línea punteada discontinua).

se aplica sobre la señal $x_f(n)$ y determina los ceses de la respiración. El segundo es un detector de desaturaciones de oxígeno que se aplica sobre la señal $x_{\text{SaO}_2}(n)$ para confirmar cuando un RFR tiene asociada una desaturación de oxígeno.

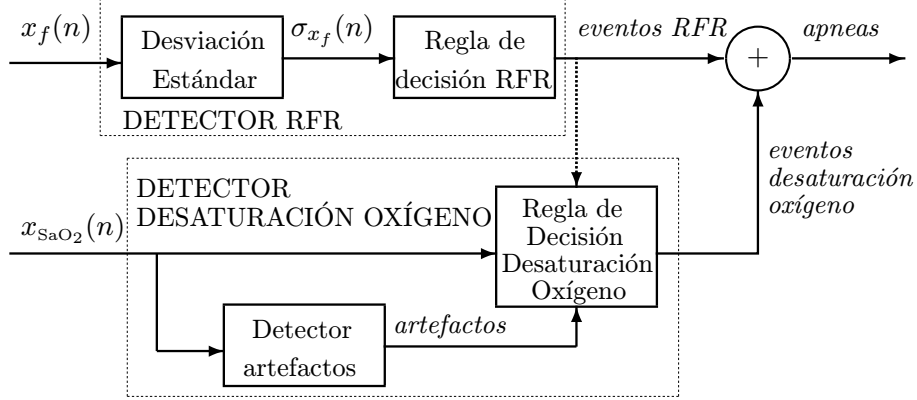


Figura 3.9: Esquema del detector de apneas.

Detector de reducción del flujo respiratorio

El detector de RFR se compone de dos etapas. El objetivo de la primera etapa es obtener una señal adecuada, $\sigma_{x_f}(n)$, para ser comparada con un umbral en la siguiente etapa. Para ello se calcula la serie de la desviación estándar de la señal $x_f(n)$ en una ventana deslizante de duración N_f muestras

$$\sigma_{x_f}(n) = \sqrt{\frac{1}{N_f - 1} \sum_{k=n-(N_f-1)}^n \left(x_f(k) - \frac{1}{N_f} \sum_{i=0}^{N_f-1} x_f(n-i) \right)^2}. \quad (3.12)$$

La segunda etapa es una regla de decisión basada en un umbral adaptativo. Se considera que ha ocurrido un RFR cuando $\sigma_{x_f}(n)$ es menor que el umbral $\varphi(n)$ establecido en ese instante, $\sigma_{x_f}(n) < \varphi(n)$.

$$\varphi(n) = \begin{cases} \frac{U_f}{100L_f} \sum_{\substack{k=n-(L_f-1)-T_{L_f,n} \\ k \in \{n_a\}_\varphi}}^n \sigma_{x_f}(k) & n \in \{n_a\}_\varphi \\ \varphi(n-1) & n \in \{n_c\}_\varphi \end{cases} \quad (3.13)$$

Donde $\{n_a\}_\varphi$ es el conjunto de muestras que cumplen el criterio de ser tenidas en cuenta para la actualización del umbral y $\{n_c\}_\varphi$ es el conjunto de muestras que no cumplen dicho criterio, $T_{L_f,n}$ es el número de muestras $\in \{n_c\}_\varphi$ dentro del intervalo $[n-(L_f-1)-T_{L_f,n}, n]$

tal que siempre el número de muestras $\{n_a\}_\varphi$ en ese intervalo es L_f . El umbral se calcula como el U_f por ciento de la media de $\sigma_{x_f}(n)$ calculada con las últimas L_f muestras pertenecientes a $\{n_a\}_\varphi$.

Existen dos criterios diferentes para considerar que una muestra pertenece al conjunto de las que no se tienen en cuenta para la actualización del umbral. Es decir, $n \in \{n_c\}_\varphi$ si se cumple uno de los siguientes criterios:

- Cuando se detecta un evento RFR. Si la muestra n cumple que $\sigma_{x_f}(n)$ es menor que $\varphi(n-1)$.
- Cuando se produce un cambio brusco en la señal $\sigma_{x_f}(n)$, así cuando la amplitud de la señal $\sigma_{x_f}(n)$ comienza a decaer, debido a un evento RFR, el umbral permanece constante. Estos cambios bruscos se controlan por medio de la derivada de $\sigma_{x_f}(n)$, según (3.14).

$$|\sigma_{x_f}(n) - \sigma_{x_f}(n-1)| > \frac{10}{F_m} A_F \quad (3.14)$$

donde A_F es la media de la señal $\sigma_{x_f}(n)$.

La Figura 3.10 muestra el funcionamiento del detector y como se detectan dos eventos RFR. Los parámetros del detector en este ejemplo son $U_f = 40$, $N_f = 14F_m$ y $L_f = 30F_m$. La regla de decisión RFR devuelve dos salidas; el inicio $n_o^f(k)$ y el fin $n_e^f(k)$ del k -ésimo evento RFR.

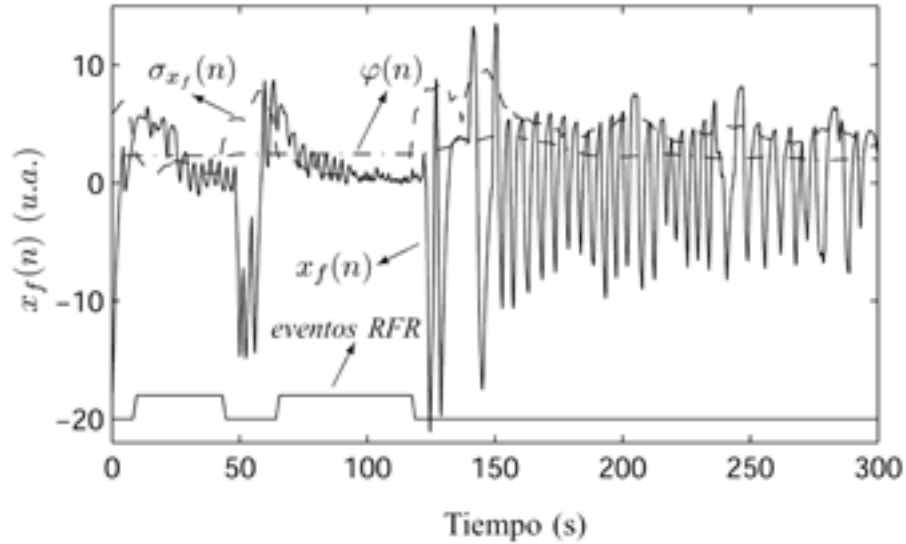


Figura 3.10: Ejemplo de detección de dos eventos RFR. $x_f(n)$ (línea continua), $\sigma_{x_f}(n)$ (línea discontinua) y $\varphi(n)$ (línea punteada discontinua).

Detector de desaturación de oxígeno

El k -ésimo evento RFR identificado por el detector RFR, es un candidato a ser evento apnéico. Para ello es necesario que presente una desaturación de oxígeno asociada. El proceso para la identificación de desaturaciones es el siguiente.

En primer lugar se consideró una detección de artefactos en la señal $x_{\text{SaO}_2}(n)$. Cuando la medida de la saturación de oxígeno no es válida, el capnógrafo/pulsioxímetro, ver 2.3.1, devuelve un valor cero. Dado que valores de saturación de oxígeno por debajo del 50 % no tienen sentido fisiológico, se consideró como artefacto todas las medidas donde $x_{\text{SaO}_2}(n) < 50\%$ y esas muestras no se tuvieron en cuenta en el análisis.

A continuación, se define una ventana de análisis $[n_o^w(k), n_e^w(k)]$ para cada evento RFR k , donde $n_o^w(k)$ y $n_e^w(k)$ son la muestra inicial y final de la ventana, respectivamente. El inicio, $n_o^w(k)$, coincide con el inicio del evento RFR $n_o^f(k)$, determinado por el detector RFR, y el final, $n_e^w(k)$, corresponde con 20 s después del final del evento RFR $n_e^f(k)$, o el inicio del siguiente evento RFR $n_o^f(k+1)$, si este ocurre en ese tiempo

$$n_o^w(k) = n_o^f(k) \quad (3.15)$$

$$n_e^w(k) = \min \left\{ n_e^f(k) + 2000, n_o^f(k+1) \right\}. \quad (3.16)$$

Para establecer cuando ocurre un evento de desaturación, se definió un nivel de referencia β para la señal $x_{\text{SaO}_2}(n)$, de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\beta = \begin{cases} Mo[x_{\text{SaO}_2}(n)] & p(Mo[x_{\text{SaO}_2}(n)]) \geq 0,3 \\ \frac{Mo[x_{\text{SaO}_2}(n)] + Mo^-[x_{\text{SaO}_2}(n)]}{2} & \begin{cases} p(Mo[x_{\text{SaO}_2}(n)]) + p(Mo^-[x_{\text{SaO}_2}(n)]) \geq 0,3 \\ |Mo[x_{\text{SaO}_2}(n)] - Mo^-[x_{\text{SaO}_2}(n)]| < 1,7\% \end{cases} \\ \text{No definido} & \text{En caso contrario} \end{cases} \quad (3.17)$$

Donde $Mo[x_{\text{SaO}_2}(n)]$ corresponde con la moda de la señal $x_{\text{SaO}_2}(n)$ en todo el registro completo. $Mo^-[x_{\text{SaO}_2}(n)]$ es el segundo valor más frecuente de la señal y $p(\cdot)$ es la función de densidad de probabilidad de $x_{\text{SaO}_2}(n)$, que presenta una resolución en sus medidas del 1 %.

Cuando se ha definido un valor de β , el evento RFR se considera que presenta una desaturación de oxígeno asociada, y por tanto se etiqueta como apnea, $k \in \{e_a\}$, si se cumple la siguiente regla de decisión:

$$\beta - \min \left[x_{\text{SaO}_2}(n_o^w(k)), \dots, x_{\text{SaO}_2}(n_e^w(k)) \right] \geq 3\%. \quad (3.18)$$

En las situaciones en las que usar el nivel de referencia β para determinar las desaturaciones no tiene sentido debido a la alta variabilidad en la señal $x_{\text{SaO}_2}(n)$, se utilizan los siguientes dos criterios alternativos.

- a) Se detectan los máximos y mínimos locales de $x_{\text{SaO}_2}(n)$ usando un detector de picos. Después, se calcula la diferencia de amplitud entre máximos y mínimos consecutivos. Si esta diferencia es mayor o igual que 3 %, se considera que ha ocurrido una

desaturación de oxígeno. Cuando uno de estos eventos de desaturación sucede en la ventana de análisis del evento RFR k , este evento se incluye dentro del grupo de los eventos apnéicos, $k \in \{e_a\}$. En la Figura 3.11 se muestra un ejemplo de la detección de eventos de desaturación de oxígeno.

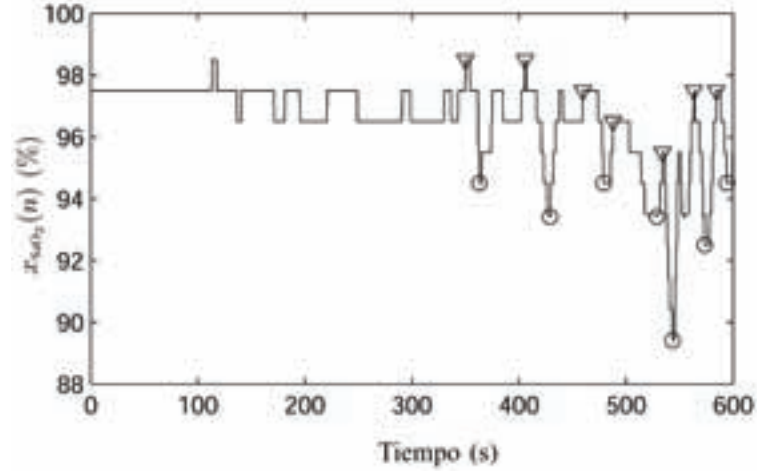


Figura 3.11: Ejemplo de eventos de desaturación. Los mínimos se indican con círculos y los máximos con triángulos.

b) Si se cumple la siguiente regla

$$x_{\text{SaO}_2}(n_o^w(k)) - \min \left[x_{\text{SaO}_2}(n_o^w(k)), \dots, x_{\text{SaO}_2}(n_e^w(k)) \right] \geq 3\% \quad (3.19)$$

el evento RFR también se considera que presenta una desaturación de oxígeno asociada y, por tanto, $k \in \{e_a\}$.

Es suficiente con que se cumpla uno de los dos criterios (a) o (b) para considerar el evento RFR como una apnea.

3.3 Evaluación y caracterización de los detectores

Para poder evaluar las prestaciones de los detectores y de los clasificadores desarrollados en esta tesis es necesario definir los parámetros de evaluación de las mismas. Si se dispone de una muestra separada en dos grupos, positivos y negativos, según se presente o no una determinada característica, los resultados del detector o clasificador pueden dividirse en:

- Verdaderos positivos (*TP True Positive*): Casos que son realmente positivos, y el clasificador considera positivos.

- Falsos negativos (*FN False negative*): Casos que son realmente positivos, pero que son clasificados como negativos.
- Verdaderos negativos (*TN True negative*): Casos que son en realidad negativos, y el clasificador considera negativos.
- Falsos positivos (*FP False positive*): Casos realmente negativos que son clasificados como positivos.

Los parámetros que permiten evaluar las prestaciones de un clasificador se definen a continuación:

- Sensibilidad (*S Sensitivity*): Se define como el porcentaje de casos clasificados como positivos de entre todos los casos positivos,

$$S = \frac{TP}{TP + FN} \times 100. \quad (3.20)$$

- Especificidad (*Sp Specificity*): Se define como el porcentaje de casos considerados negativos por el clasificador, de entre todos los casos negativos.

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100. \quad (3.21)$$

- Valor predictivo positivo (*P+*): Es el porcentaje de entre los casos clasificados como positivos, que realmente son positivos.

$$P+ = \frac{TP}{TP + FP} \times 100. \quad (3.22)$$

- Valor predictivo negativo (*P-*): Es el porcentaje de entre los casos clasificados como negativos, que realmente son negativos.

$$P- = \frac{TN}{TN + FN} \times 100. \quad (3.23)$$

- Exactitud (*Acc Accuracy*): Es el porcentaje de los casos clasificados correctamente. Se trata, en realidad, de la tasa de clasificación correcta.

$$Acc = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN} \times 100. \quad (3.24)$$

En un buen detector o clasificador todos los valores deberían ser cercanos al 100%. En general, al aumentar la sensibilidad disminuye la especificidad y viceversa, por lo que se debe llegar a un compromiso entre ambas. Una forma muy intuitiva de presentar las prestaciones de un detector o clasificador proviene de la teoría de detección de la señal

mediante las curvas características de operación del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) donde normalmente se representa en una gráfica la S frente a $(100 - Sp)$ del clasificador mientras se va variando el valor del umbral de decisión [179]. Una medida de las prestaciones de los clasificadores derivada de las curvas ROC es el área bajo la curva (AUC, *Area Under the Curve*), siendo el 100 % el valor óptimo del AUC y un AUC=50 % es equivalente a realizar la clasificación lanzando una moneda. En algunos casos, como cuando se detectan eventos concretos, puede no tener sentido el determinar los TN , lo que hace imposible obtener un valor de Sp . Entonces en las curvas ROC se representa la S frente a $(100 - (P+))$, lo que hace que la forma característica de las curvas ROC pueda verse modificada. Cuando se hable de valores óptimos en términos de maximizar la S y Sp , se entiende que el punto de trabajo óptimo es el punto de la curva ROC de menor distancia euclídea al punto óptimo $S=100\%$ y $Sp=100\%$.

El estudio de las prestaciones de los detectores y clasificadores nos permitirá conocer las bondades de los mismos así como seleccionar los parámetros de diseño de los diferentes detectores de manera que se maximicen las prestaciones de los mismos en términos de S y $P+$. A continuación se describen los métodos de evaluación realizados y los resultados de los mismos, donde se especifica las señales utilizadas en cada caso, que son las que contienen las anotaciones que sirven de referencia, y los parámetros de los detectores que se han estudiado.

3.3.1 Detector de eventos DAP

Detector de artefactos de la señal PPG

Dada la importancia que tiene la detección de artefactos en la señal PPG, ver Sección 1.4.3, esta etapa del detector DAP se ha evaluado de manera específica. Para ello se utilizaron las señales PPG de 10 registros PSG reales en niños que fueron anotadas manualmente, correspondientes al subconjunto I de la base de datos MSDBI, ver Tabla 2.1. El número total de artefactos anotados fue de 585. Los parámetros que se estudiaron fueron los umbrales de decisión η_1^l , η_1^u y η_2 y la distancia máxima para la fusión de artefactos M .

Para obtener el valor óptimo de la distancia máxima para la fusión de artefactos, M , se han realizado pruebas con valores de M de 1 a 20 s para todas las señales. Para el resto de los parámetros del detector se utilizaron valores provisionales, obtenidos mediante la inspección visual de los resultados de algunas ejecuciones previas. En la Figura 3.12 se observa que el mejor resultado se obtiene para un valor de $M=5$ s, obteniendo una $S=68.64\%$ y un $P+=72.55\%$.

En cuanto a los umbrales de decisión del detector η_1^l , η_1^u y η_2 , se evaluaron 336 configuraciones diferentes de los mismos. Los valores óptimos obtenidos en el estudio fueron $\eta_1^l = \tilde{\mathcal{H}}_1 - 1$, $\eta_1^u = \tilde{\mathcal{H}}_1 + 1.2$ y $\eta_2 = \tilde{\mathcal{H}}_2 + 3.5$, donde $\tilde{\mathcal{H}}_1$ y $\tilde{\mathcal{H}}_2$ son los valores de mediana de $\mathcal{H}_1(n)$ y $\mathcal{H}_2(n)$, respectivamente. Los valores de los umbrales se definieron en función de los valores de mediana para una mejor adaptación a cada registro, de esta forma se elimina el efecto de las diferencias en el ritmo cardiaco entre pacientes. En la Figura 3.13 se mues-

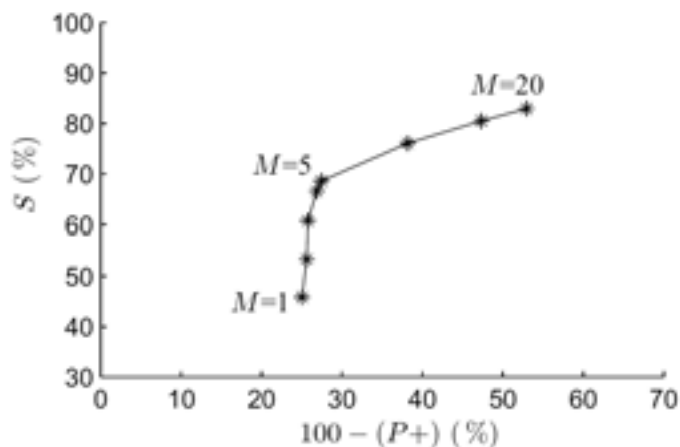


Figura 3.12: Curva ROC obtenida en función de la distancia máxima para la fusión de artefactos.

tran los resultados próximos al óptimo que corresponde a unos valores de de $S=69.29\%$ y $P+=73.25\%$.

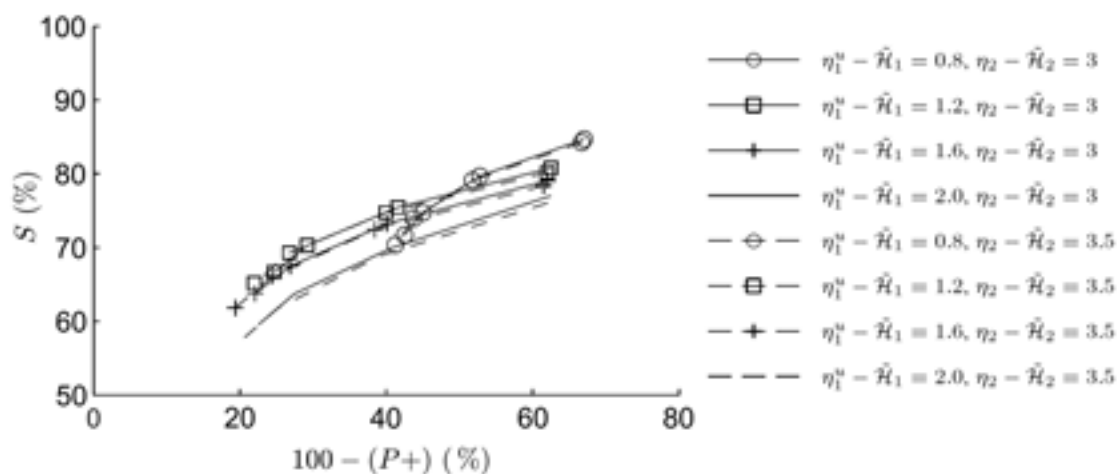


Figura 3.13: Curvas ROC para el detector de artefactos obtenidas en función de η_1^l .

Detector de eventos DAP

Para la evaluación el detector DAP se utilizaron en un primer momento señales simuladas y posteriormente señales reales. Los parámetros principales que se estudiaron fueron el umbral de la regla de decisión U_p y la longitud de la ventana para la adaptación del umbral

L_p para las dos metodologías de detección de envolvente, la serie RMS y la transformada de Hilbert.

Señales simuladas. Se simularon 400 señales PPG de 1 hora de duración con la metodología descrita en 2.2. Las señales se dividieron en 4 grupos de 100 señales cada uno con diferentes parámetros de simulación. En todos los casos el valor de línea de base fue de 250 u.a., el valor de amplitud de las oscilaciones 500 u.a., 20 DAP, lo que hace un total de 8000, y 10 eventos de atenuación de la PPG de menor amplitud que los DAP (pDAP). Los valores de relación señal a ruido variaron entre 25, 30 o ∞ dB. Solo el detector basado en el cálculo de la envolvente mediante la serie RMS fue analizado con señales simuladas, los resultados se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Evaluación del detector DAP con señales simuladas.

Señal simulada	$SNR = \infty$	$SNR = 30dB$	$SNR = 25dB$	$SNR = \infty$
Umbral de detección	$U_p = 35\%$	$U_p = 35\%$	$U_p = 35\%$	$U_p = 40\%$
S	98.19	97.56	93.36	98.32
$P+$	97.23	97.7	96.84	93.17

Señales reales. Para analizar el comportamiento del detector con señales reales se emplearon las señales PPG de 9 registros PSG en niños anotadas manualmente, correspondientes al subconjunto II de la base de datos MSDBI, ver Tabla 2.1. El número total de eventos DAP anotados en las señales fue de 2844 y se evaluaron 120 configuraciones diferentes de parámetros. En la Figura 3.14 se muestran los resultados próximos al óptimo que corresponde a unos valores de $S=76\%$ y $P+=73\%$ y se obtuvo para la siguiente configuración de los parámetros del detector; $U_p = 50\%$, $L_p = 20F_mT$ y detección de envolvente basada en la transformada de Hilbert. Los resultados obtenidos con la detección de envolvente basada en la serie RMS fueron muy similares, $S = 73\%$ y $P+ = 75\%$, utilizando los valores $U_p = 45\%$ y $L_p = 30f_sT$. Dado que el coste computacional es menor para la detección basada en la serie RMS y que la mejora que introduce la transformada de Hilbert es muy pequeña, se optó por utilizar el método basado en la serie RMS para análisis posteriores.

La Figura 3.15 muestra un ejemplo de funcionamiento del detector DAP sobre una señal PPG real de 1 hora, los eventos DAP se muestran en color rojo, mientras que los artefactos aparecen en azul.

3.3.2 Detector de apneas

En el detector de apneas se evaluó el detector de RFR. Para ello se utilizaron las señales de flujo respiratorio de 8 registros PSG reales en adultos que fueron anotadas manualmente, correspondientes a la base de datos AEDBP, ver Tabla 2.3. El número total de RFR

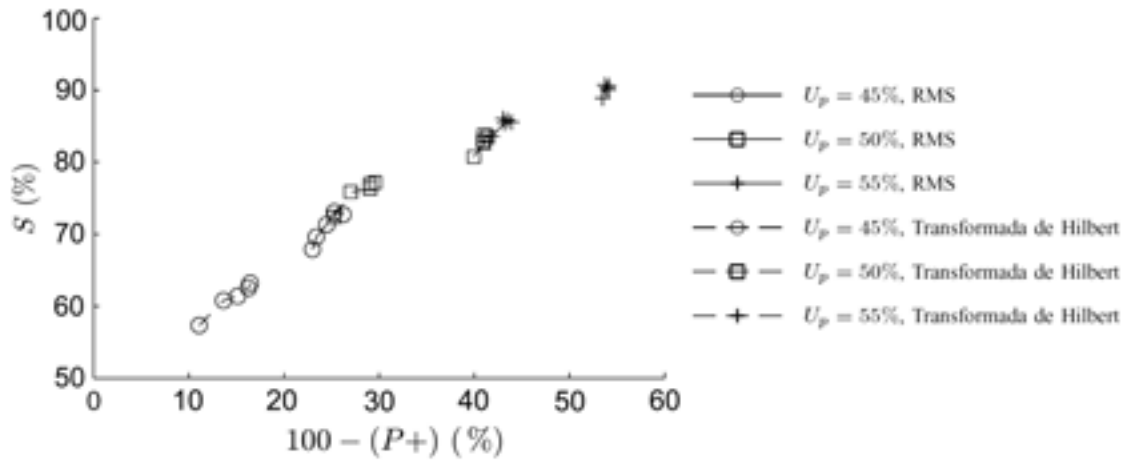


Figura 3.14: Curvas ROC para el detector DAP obtenidas en función de L_p .

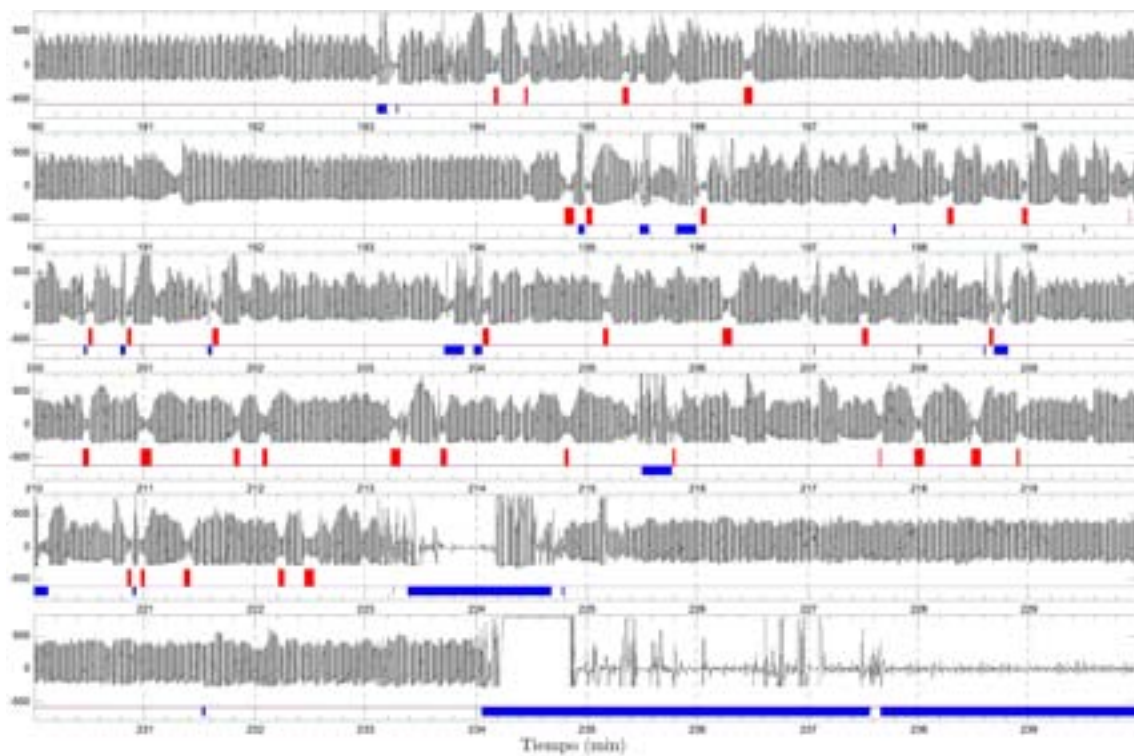


Figura 3.15: Ejemplo de funcionamiento del detector DAP sobre una señal PPG real de 1 hora, los eventos DAP se muestran en color rojo, mientras que los artefactos aparecen en azul.

anotados fue de 2180. Los parámetros principales que se estudiaron del detector fueron la longitud de la ventana para el cálculo de la desviación estándar de la señal de flujo N_f , el umbral de la regla de decisión U_f y la longitud de la ventana para la adaptación del umbral L_f , dando lugar a un total de 42 configuraciones diferentes de parámetros. Los valores óptimos obtenidos en el estudio fueron $S = 95.3\%$ y $P+ = 94.4\%$, para unos valores de $U_f = 50\%$, $N_f = 14F_m$ y $L_f = 30F_m$. La Figura 3.16 muestra las curvas ROC obtenidas en función de N_f . Como ya se comentó en la Sección 3.3 cuando en las curvas ROC se representa la S frente a $(100 - (P+))$ puede variar la forma característica de las mismas, como ocurre en la Figura 3.16. Esto se debe a que en la representación habitual de las curvas ROC se presenta la S frente a $(100 - Sp)$. En el cálculo de la $Sp = TN/(TN + FP)$ el denominador permanece fijo, independientemente de los umbrales de la detección, puesto que está determinado por la distribución de los datos, al igual que ocurre con la S . El denominador de la Sp es el número total de casos negativos y el de la S el número total de casos positivos. Por tanto en la representación típica de las curvas ROC, al ir variando el umbral de decisión si la S aumenta la Sp disminuye o permanece constante lo que produce la forma característica de las curvas ROC. En el caso del $P+$ el denominador, $VP + FP$, depende del umbral de decisión que al ir variando conforme se dibuja la curva puede producir efectos como el que se observa en la Figura 3.16.

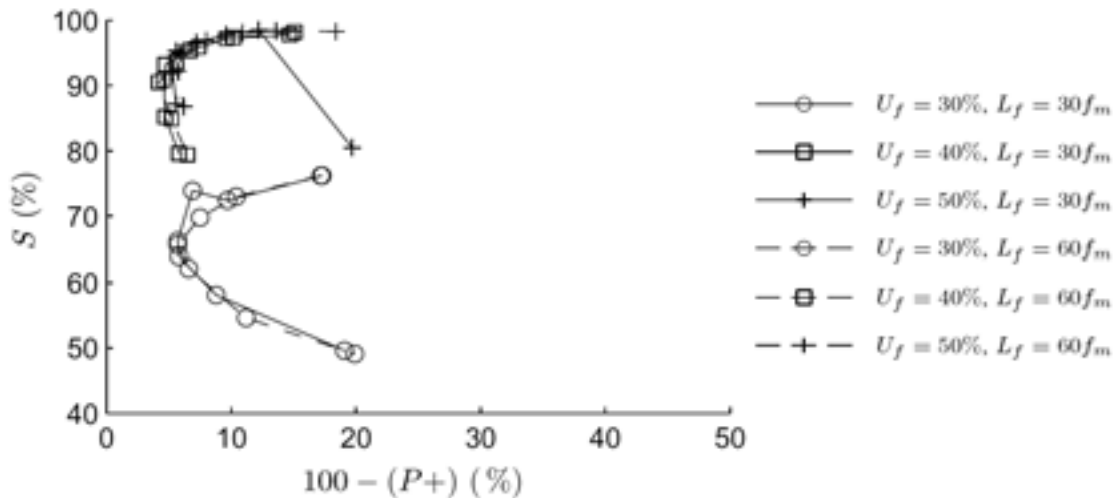


Figura 3.16: Curvas ROC para el detector RFR obtenidas en función de N_f .

La Figura 3.17 muestra un ejemplo de funcionamiento del detector RFR sobre una señal de flujo respiratorio real de media hora. Los eventos anotados manualmente se muestran con una línea fina, mientras que las detecciones automáticas se muestran con una línea gruesa.

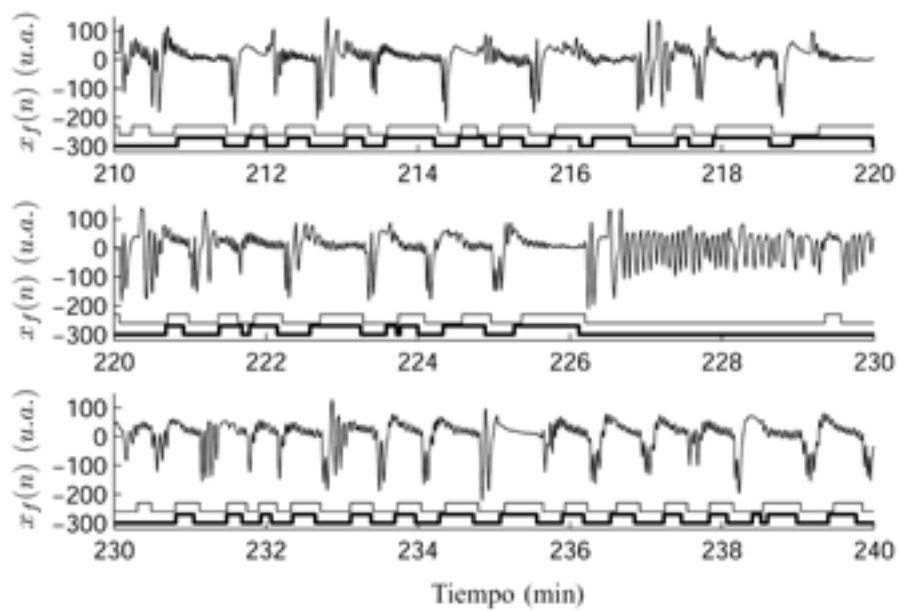


Figura 3.17: Ejemplo de funcionamiento del detector RFR sobre una señal flujo respiratorio real de media hora. Los eventos anotados manualmente se muestran con una línea fina, mientras que las detecciones se muestran con una línea gruesa.

A partir de la evaluación de los detectores se han determinado los valores de los diferentes parámetros de los mismos. Estos valores son los que se han empleado en estudios posteriores, excepto el umbral de detección para los eventos DAP, U_p , cuyo valor se analizará en los estudios clínicos ya que en la evaluación presentada únicamente se ha estudiado el funcionamiento del detector sobre una referencia prefijada del 40% sin tener en cuenta su efecto en la clínica y la duración de la ventana del cálculo de la desviación estándar N_f en el detector de apneas, ya que este parámetro se ha adaptado para trabajar en señales de niños como se comenta más adelante.

3.4 Estudios clínicos

3.4.1 Relación entre DAP y apneas

Para tener un mayor conocimiento del significado clínico de los DAP se analizó la relación entre los DAP y las apneas. En el estudio se utilizaron las señales de flujo respiratorio, PPG, y saturación de oxígeno de 13 registros PSG en niños, correspondientes al subconjunto III de la base de datos MSDBI, ver Tabla 2.1 y los detectores de DAP y apneas presentados en la Sección 3.2 y evaluados en la Sección 3.3. A continuación se describen los pasos seguidos en el estudio:

- 1) *Detección de apneas.* En la rutina clínica con adultos no se considera necesario el distinguir entre las hipoapneas obstructivas y las apneas puesto que estos eventos presentan una fisiopatología similar, de acuerdo con [60]. Como ya se mencionó en la Sección 1.3.4, estos eventos deben cumplir el criterio a) ó b) y el criterio c) según [60]:
 - a) Una clara disminución de la amplitud de una medida válida de la respiración (más del 50% respecto de la línea de base) durante el sueño.
 - b) Una clara disminución de la amplitud de una medida válida de la respiración durante el sueño que no alcanza a cumplir el criterio anterior, pero que está asociada con una desaturación de oxígeno $> 3\%$ o un arousal.
 - c) La duración del evento debe ser superior a 10 segundos.

Aunque todos los expertos clínicos coinciden en la importancia de los eventos de desaturación de oxígeno en el diagnóstico, no existe un único criterio en el nivel de desaturación de la señal $x_{\text{saO}_2}(n)$ para la consideración del mismo. No obstante, los criterios son similares puesto que existen unas recomendaciones para adultos [60] y niños [84].

Como ya se señaló previamente, los datos clínicos sugieren que la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con OSAS es diferente para niños y adultos. Varios estudios han demostrado que los niños con OSAS presentan un menor número de episodios de obstrucción completa que además

suelen ser de menor duración, pero presentan periodos más largos de obstrucción parcial de las vías aéreas superiores [9, 60, 83, 84, 86].

En el presente estudio solo se han tenido en cuenta los eventos claramente apnéicos con desaturaciones de oxígeno asociadas. Por ello, el criterio utilizado ha sido una clara reducción del flujo respiratorio $x_f(n)$, mayor del 60% asociada a una desaturación de oxígeno, $x_{\text{SaO}_2}(n)$ ($> 3\%$), y de duración superior a 5 segundos. Por ello, los valores de los parámetros del detector de apneas fueron $U_f = 40\%$, $L_f = 30f_s$, $N_f = 5f_s$. Estos valores difieren de los óptimos obtenidos en la evaluación del detector, ver Sección 3.3.2. Se ha acortado la duración de la ventana N_f para adaptarla a estudios pediátricos puesto que el detector se evaluó con señales de adultos y se ha reducido el valor del umbral de decisión U_f para asegurar una evidente reducción en el flujo respiratorio.

Únicamente se incluyeron en el análisis las apneas que se encontraban separadas más de 30 segundos. Esto se hizo para evitar que otros eventos respiratorios adyacentes influyeran en la señal PPG que se estaba analizando.

- 2) *Detección de DAP.* Los eventos DAP se determinaron mediante el detector descrito en 3.2.1, y con los valores óptimos del estudio de evaluación $N_p = 2F_m T$ (equivalente a dos ciclos cardíacos), $L_p = 30F_m T$, la detección de envolvente basada en la serie RMS, el umbral de detección U_p fue una variable del estudio.
- 3) *Artefactos.* Se eliminaron del estudio todas las apneas que coincidiesen con un artefacto en la señal PPG, y todos los eventos DAP que ocurriesen durante un artefacto en $x_f(n)$.
- 4) *Relación apnea y DAP.* Para cada apnea se estudió la presencia de DAPs en diferentes pares de ventanas, basadas en 4 protocolos w_1 , w_2 , w_3 y w_4 , ver Figura 3.18.

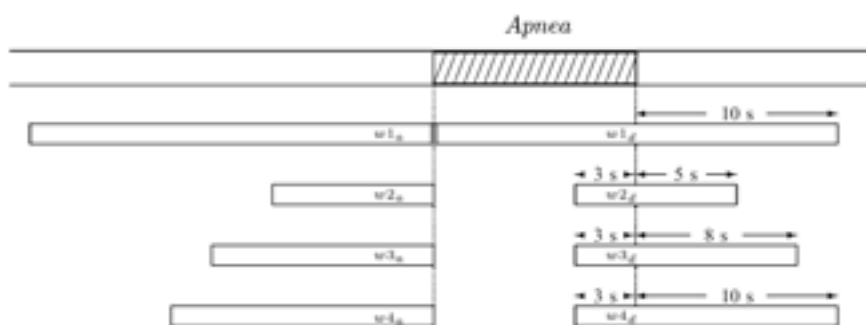


Figura 3.18: Definición de pares de ventanas en torno a las apneas.

En todos los casos se analizaron una ventana previa a la apnea (w_a) y otra próxima al final de la apnea, incluyendo el periodo postapnéico, (w_d) de idéntica duración.

Se calculó el porcentaje de apneas que presentaban un evento DAP en la ventana previa ($\%_a$) o en la ventana posterior ($\%_d$).

La Figura 3.19 muestra un ejemplo de análisis donde se muestran la señal de flujo respiratorio, con las anotaciones del detector de apneas, la señal de saturación de oxígeno y la señal PPG, con las anotaciones del detector DAP. Se puede apreciar como ocurre una apnea en torno al minuto 415, con una acusada desaturación de oxígeno y un evento DAP asociado. En el minuto 418 aparece un evento respiratorio que no llega a ser considerado como apnéico por el detector pero que presenta un DAP asociado.

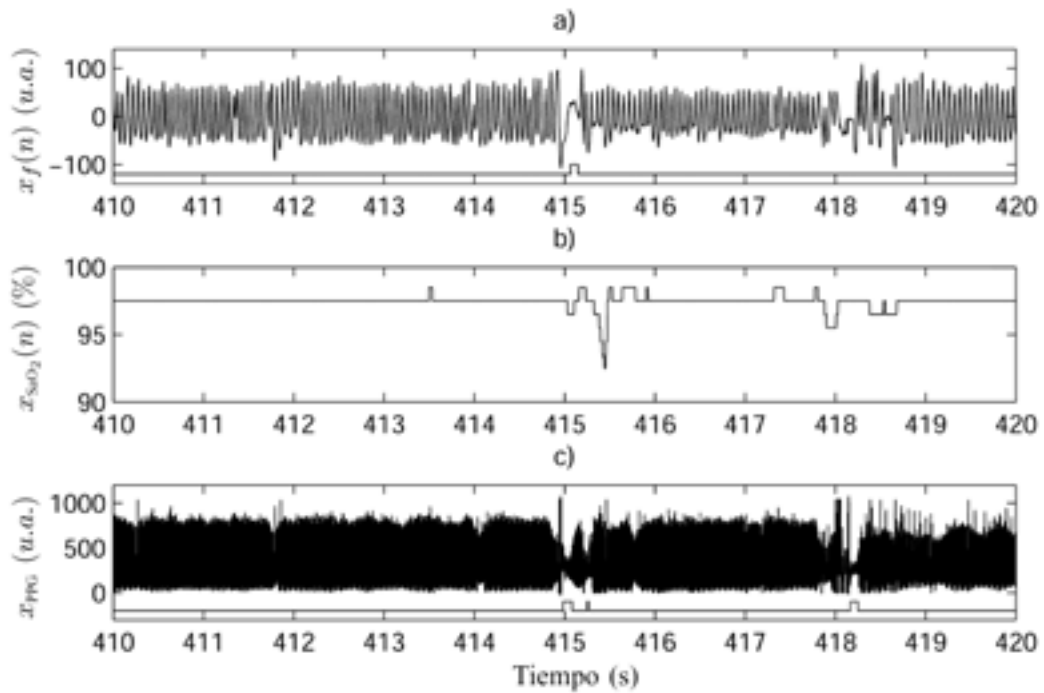


Figura 3.19: Ejemplo de análisis. $x_f(n)$ en (a), donde las marcas indican las apneas detectadas; $x_{\text{SaO}_2}(n)$ en (b); $x_{\text{PPG}}(n)$ en (c), donde las marcas indican los DAP detectados.

3.4.2 Valor diagnóstico de los eventos DAP

En esta sección se presenta el estudio del valor diagnóstico de los eventos DAP donde se define un índice fundamental que es el número de eventos DAP por hora, r_{DAP} . En primer lugar se analiza el efecto de la duración temporal de la ventana de análisis, a continuación la duración de los eventos DAP y finalmente el valor diagnóstico de los eventos DAP mediante un clasificador basado en el índice r_{DAP} .

Efecto de la ventana temporal de análisis en el diagnóstico

Los eventos apnéicos que sufren los sujetos con OSAS no se distribuyen equitativamente a lo largo de toda la noche. Si bien es cierto que las apneas pueden aparecer en cualquier momento, en pacientes con OSAS se dan periodos de tiempo en los que el patrón respiratorio corresponde a la normalidad y otros correspondientes a desordenes respiratorios donde se da una gran cantidad de apneas. En la Sección 1.3.1 ya se comentó que las apneas son más probables durante el sueño REM debido a la atonía muscular que caracteriza a esta etapa del sueño. Desde el punto de vista de la clasificación y diagnóstico interesa diferenciar dentro de un mismo sujeto unos periodos de otros. Así los valores de los parámetros y los umbrales de decisión se determinaran en función de si corresponden a un periodo de normalidad (los llamaremos periodos normales) o a un periodo con problemas respiratorios (los llamaremos periodos patológicos). Esta diferenciación ayudará al proceso diagnóstico puesto que los periodos de normalidad de sujetos con OSAS no seran un distractor en la clasificación, si bien es cierto que finalmente hay que proporcionar un diagnóstico por sujeto.

Los registros PSG de una noche completa de la base de datos MSDBII, ver Tabla 2.2, se dividieron en periodos D_L de duraciones $L = 15, 30, 60, 120, 180$ y 240 minutos. Estos periodos y el registro completo, D_T , se clasificaron como normal, dudoso o patológico en base a la desaturación de oxígeno. Para ello se estableció un nivel de línea de base β , correspondiente con la moda de la señal $x_{\text{saO}_2}(n)$ de la noche completa. En todos los registros se obtuvo $\beta \geq 97\%$ y la probabilidad de dicho valor fue superior al 0.3 para una resolución de 1%. Para cada periodo D_L se calculó el tiempo total que la señal $x_{\text{saO}_2}(n)$ está por debajo de $\beta - 3\%$, $t_{\beta-3}$. Los periodos polisomnográficos se clasificaron de acuerdo a la siguiente regla de decisión:

$$\begin{array}{ll} t_{\beta-3}/L < 0,015 & \text{normal} \\ 0,015 < t_{\beta-3}/L < 0,05 & \text{dudoso} \\ t_{\beta-3}/L > 0,05 & \text{patológico} \end{array} \quad (3.25)$$

El criterio para patológicos corresponde con un OSAS severo en niños [86] de 18 apneas/hora de 10 segundos de duración, para el grupo normal corresponde a 5 apneas/hora. Este criterio será el utilizado para la etiquetación de periodos PSG y que representará la referencia para muchos de los estudios que se realizaran posteriormente. La Tabla 3.2 muestra la clasificación de los diferentes periodos polisomnográficos.

Efecto de la duración de los eventos DAP en el diagnóstico

Para el estudio de la duración de los eventos DAP se definieron 5 grupos de manera que el cálculo del índice número de eventos DAP por hora queda condicionado por la duración de los eventos DAP. Los grupos definidos fueron: eventos DAP mayores de 4 s (+4), mayores de 2 s (+2), de cualquier duración (T), menores de 4 s (-4) y menores de 2 s (-2).

Se calcularon los índices r_{DAP}^X , donde X indica la duración de los eventos DAP y puede tomar los valores (+4, +2, T , -4 ó -2), para las diferentes duraciones de los eventos DAP

Tabla 3.2: Clasificación de periodos polisomnográficos

Periodo polisomnográfico	# normal	# patológico	# dudoso	# total
\mathcal{D}_{15}	365	74	58	497
\mathcal{D}_{30}	159	41	31	231
\mathcal{D}_{60}	78	23	21	122
\mathcal{D}_{120}	41	13	9	63
\mathcal{D}_{180}	27	10	7	44
\mathcal{D}_{240}	22	7	6	35
\mathcal{D}_T	12	3	6	21

y para los distintos periodos polisomnográficos D_L . Se realizó un análisis estadístico no paramétrico basado en test de Wilcoxon para la comparación entre grupos (patológico y normal) para cada índice r_{DAP}^x . Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Valor diagnóstico de los eventos DAP. Índice r_{DAP}

Finalmente teniendo en cuenta los resultados de los análisis previos se realizó una clasificación de los periodos polisomnográficos en patológicos o normales para evaluar el valor diagnóstico de los eventos DAP en términos de S y Sp y se obtuvieron las curvas ROC variando los valores del umbral para el índice r_{DAP} . Por último se determinó un diagnóstico para cada sujeto del estudio a partir de la clasificación de los periodos polisomnográficos de 1 hora. Además se realizó un test estadístico no paramétrico de Wilcoxon para ver si el índice r_{DAP} presenta diferencias estadísticamente significativas en la discriminación entre los grupos.

En los siguientes capítulos se analiza la HRV y la PTTV durante los eventos DAP. Para obtener estas señales es necesario disponer de la señal ECG además de la señal PPG. En la base de datos MSDBI la señal ECG registrada durante algunos periodos polisomnográficos no es válida, y por tanto estos periodos se han excluido del estudio de clasificación para poder realizar comparaciones entre los resultados obtenidos a partir de la HRV y PTTV. En la Tabla 3.3 se muestran los periodos de 1 hora utilizados y su clasificación según la regla de decisión descrita en la ecuación 3.25.

3.4.3 Resultados y discusión

Relación entre DAP y apnea

En los 13 registros PSG del subconjunto III de la base de datos MSDBI, ver Tabla 2.1, se detectaron un total de 433 eventos RFR con la metodología descrita en la Sección 3.2.2, de ellos únicamente 207 se utilizaron en el estudio ya que no todos fueron considerados

Tabla 3.3: Clasificación de periodos polisomnográficos de 1 hora

Diagnóstico Clínico	# sujetos	# periodos polisomnográficos 1 hora	Clasificación de periodos polisomnográficos		
			# normal	# dudoso	# patológico
Normal	10	46	42	4	0
Patológico	11	59	28	20	11
Total	21	105	70	24	11

como apnéicos, por no presentar desaturaciones de oxígeno asociadas, y solo las apneas separadas en más de 30 s fueron utilizadas en el análisis.

En la Tabla 3.4 se muestran los resultados del estudio de la relación entre DAP y apneas, donde las proporciones $\%_a$ y $\%_d$ indican cuantas de la 207 apneas tienen un DAP en la ventana anterior o posterior, respectivamente.

Tabla 3.4: Resultados de la relación entre DAP y apnea

$U_p(\%)$	# DAP	Ventana de análisis w_1				Ventana de análisis w_2			
		# antes	$\%_a$	# después	$\%_d$	# antes	$\%_a$	# después	$\%_d$
40	1980	60	29%	66	32%	29	14%	26	13%
50	4063	91	44%	98	47%	52	25%	47	23%
60	6406	114	55%	128	62%	67	32%	75	36%
70	9697	146	71%	153	74%	78	38%	99	48%

$U_p(\%)$	# DAP	Ventana de análisis w_3				Ventana de análisis w_4			
		# antes	$\%_a$	# después	$\%_d$	# antes	$\%_a$	# después	$\%_d$
40	1980	34	16%	48	23%	60	29%	66	32%
50	4063	58	28%	75	36%	91	44%	98	47%
60	6406	78	38%	109	53%	114	55%	128	62%
70	9697	98	47%	129	62%	146	71%	153	74%

Como era de esperar, casi todas las apneas detectadas pertenecen a sujetos patológicos (93%), por tanto los registros patológicos tienen una mayor incidencia en el estudio. Los eventos DAP que están presentes en la ventana anterior a la apnea no tienen una relación fisiológica con las apneas o el sueño; por tanto, reflejan una referencia sobre la que un incremento en el número de DAPs en la ventana posterior se puede asociar a una actividad simpática adicional o a un arousal generado por la apnea. Los DAPs que ocurren en la ventana de referencia podrían deberse a un nivel basal de arousals o arousals generados por otras razones.

Los mejores resultados en términos de mayor diferenciación entre eventos DAP en la ventana anterior con respecto a la ventana posterior se obtienen para la configuración w_3 , ver Figura 3.18 y Tabla 3.4, con un incremento del porcentaje de eventos DAP del 15%,

lo que sugiere que el aumento de la actividad simpática se produce justo en el intervalo comprendido entre los 3 s previos al cese de la apnea y 8 s después de la misma.

Un aumento del umbral U_p del detector DAP produce, lógicamente, un incremento en el número de eventos DAP, pero también una mayor diferenciación entre el porcentaje de eventos DAP previos y posteriores a la apnea, ver Tabla 3.4. Esto podría deberse a que algunos de los eventos DAP más profundos no se encuentran asociados con apneas; o incluso, podrían ser artefactos PPG no detectados.

Varios eventos DAP ocurren en la ventana de análisis previa a la apnea, lo que indica que no todos los eventos DAP se encuentran asociados con eventos apnéicos. Dado que el estudio se ha limitado a apneas profundas ($U_f = 40\%$ y asociadas a desaturación de oxígeno), algunos de estos eventos DAP que aparecen en la ventana anterior a la apnea podrían deberse a eventos respiratorios que no alcanzan el estricto umbral definido en el estudio para ser considerados como apnea. Por otro lado existen eventos apnéicos que no presentan un evento DAP asociado.

La Figura 3.20 ilustra a modo de ejemplo la relación existente entre DAP y apneas, se aprecia como a partir del minuto 8 aparecen una serie de apneas asociadas a desaturaciones de oxígeno y eventos DAP. En torno al minuto 3 se producen dos eventos DAP no relacionados con ninguna apnea.

Valor diagnóstico de los eventos DAP

En la Tabla 3.5 y Figuras 3.21 y 3.22 se muestra el p valor obtenido por los índices r_{DAP}^x para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos estudiados.

Tabla 3.5: p valor obtenido por los índices r_{DAP}^x para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos.

p	D_T	D_{240}	D_{180}	D_{120}	D_{60}	D_{30}	D_{15}
r_{DAP}^{+4}	0.866520	0.822620	0.951530	0.507560	0.227590	0.042912	0.002960
r_{DAP}^{+2}	0.725530	0.706250	0.624020	0.363260	0.134530	0.004141	0.000006
r_{DAP}^T	0.508910	0.543680	0.412870	0.239470	0.030870	0.000183	0.000002
r_{DAP}^{-4}	0.344600	0.358630	0.248610	0.124130	0.009098	0.000208	0.000004
r_{DAP}^{-2}	0.288490	0.405910	0.190860	0.125320	0.027570	0.000478	0.000299

La clasificación de los periodos polisomnográficos se ha realizado en base a la desaturación de oxígeno, ver ecuación 3.25. De acuerdo con la American Sleep Disorders Association [11], la oximetría de pulso no es un método recomendado para el diagnóstico del OSAS, al no presentar suficiente especificidad. No obstante, la mayoría de los periodos patológicos corresponden a niños que padecen OSAS según el diagnóstico clínico (93 % para \mathcal{D}_{15} , 98 % para \mathcal{D}_{30} , 100 % para \mathcal{D}_{60} , \mathcal{D}_{120} , \mathcal{D}_{180} , \mathcal{D}_{240} y \mathcal{D}_T), por tanto los resul-

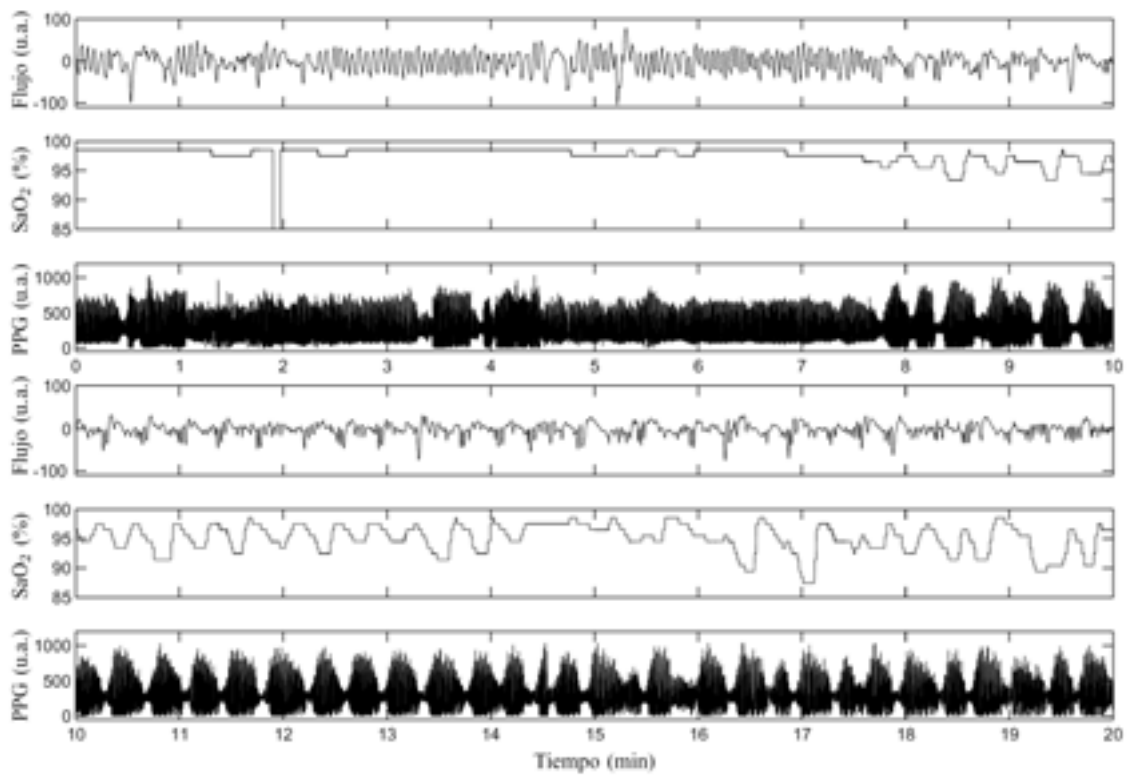


Figura 3.20: Ejemplo de relación entre eventos DAP y apneas correspondiente a 20 minutos de señales polisomnográficas reales.

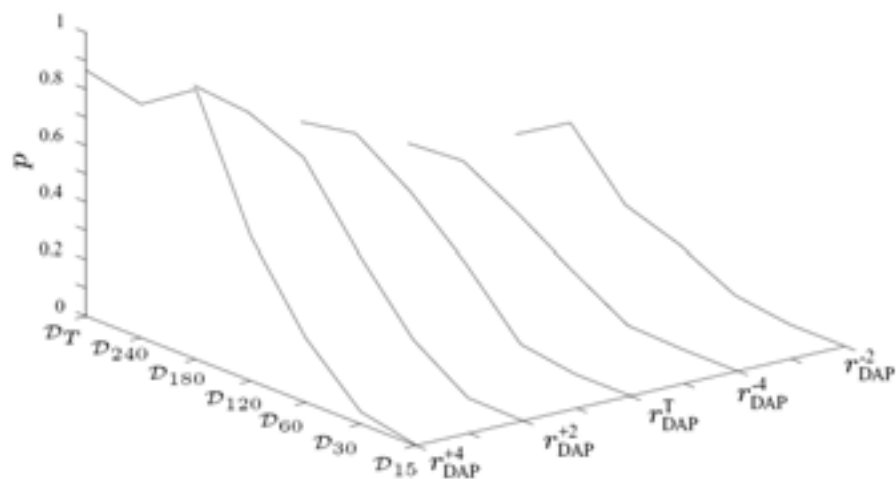


Figura 3.21: p valor obtenido por los índices r_{DAP}^X para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos.

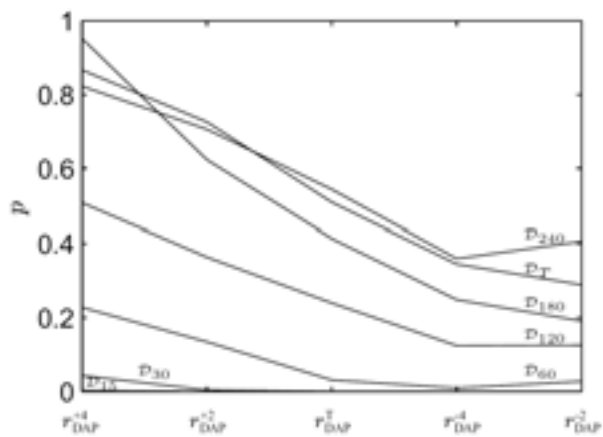


Figura 3.22: p valor obtenido por los índices r_{DAP}^X para cada una de las duraciones de los periodos polisomnográficos.

tados obtenidos para periodos patológicos pueden ser estrapolados de la desaturación de oxígeno.

Estos resultados indican que la discriminación entre grupos aumenta al disminuir la duración de las ventanas de análisis. En general, para los pacientes patológicos, periodos polisomnográficos de larga duración contendrán tanto periodos de desaturación de oxígeno asociados a apneas como periodos de normalidad sin problemas de sueño asociados lo que hace más complicada su clasificación. En el límite este análisis se podría realizar para cada segundo, esto sería equivalente a tener la microestructura del sueño, es decir, el número de DAPs a lo largo de toda la noche. No hay que olvidar que el objetivo último es el clasificar a los sujetos como patológicos o normales en función del número de periodos polisomnográficos considerados como patológicos y por tanto hay un límite en la duración mínima de la ventana de análisis. De los resultados mostrados en la Figura 3.21 y de la experiencia de estudios posteriores se decidió emplear unas ventanas de análisis de 1 hora de duración en los estudios posteriores.

Por otro lado, los resultados obtenidos también muestran una mejor discriminación entre grupos para eventos DAP de corta duración. Esto puede deberse a que algunos de los eventos DAP de larga duración no están asociados con apneas; o incluso, que correspondan a artefactos en la señal no detectados, este resultado concuerda con lo observado en el estudio de relación entre DAP y apneas cuando se incrementa el umbral U_p . Dado el valor clínico de los DAP de corta duración estos se incluyeron en todos los estudios clínicos posteriores por lo que para el cálculo de los índices que se analizan en esta tesis se tienen en cuenta los eventos DAP de cualquier duración.

Los resultados de la clasificación en función del índice r_{DAP} se muestran en la Tabla 3.6 y la curva ROC de la clasificación de periodos polisomnográficos se presentan en la Figura 3.23. Se observa que los valores obtenidos de S y Sp para la clasificación de periodos polisomnográficos de 1 hora son 81.8% y 68.1% respectivamente, el p valor asociado al índice r_{DAP} obtenido del test estadístico de Wilcoxon es 0.015 y el área bajo la curva ROC es de 72.8%. En cuanto a la clasificación de sujetos los valores de S y Sp fueron 75% y 71.4% respectivamente, correspondiendo con una Acc de 73.3%.

Tabla 3.6: Resultados de la clasificación

Índice	Clasificación de periodos polisomnográficos					Clasificación de sujetos		
	S (%)	Sp (%)	Acc (%)	AUC (%)	p	S (%)	Sp (%)	Acc (%)
r_{DAP}	81.8	68.1	66.7	72.8	0.015	75	71.4	73.3

Los resultados del estudio indican que el índice del número de eventos DAP por hora, r_{DAP} , es capaz de discriminar entre periodos polisomnográficos patológicos y normales. El índice en el grupo patológico fue significativamente mayor 21.13 ± 8.93 en comparación con el grupo normal 13.49 ± 6.35 , ($p=0.015$). Los todavía elevados valores (13.49) del índice r_{DAP}

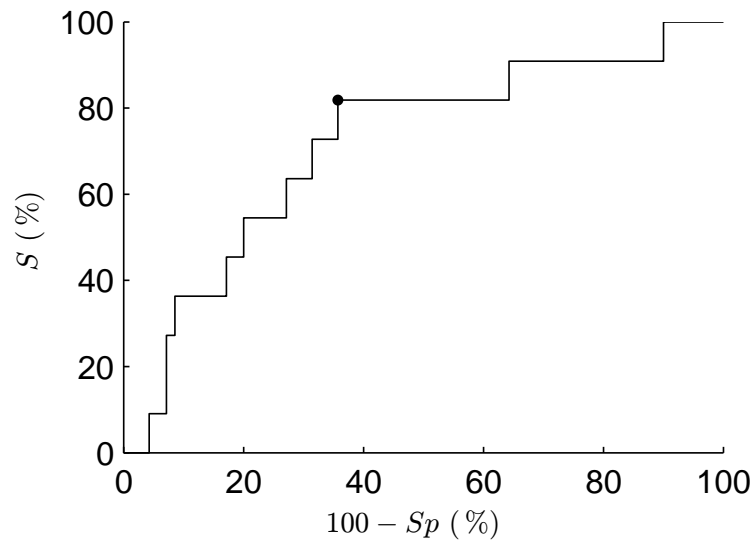


Figura 3.23: Curvas ROC para r_{DAP} . El marcador muestra el punto donde se presentan los resultados.

para el grupo de normal sugieren nuevamente la existencia de eventos DAP no relacionados con apneas.

Los resultados obtenidos en la clasificación reflejan que existe una relación entre los eventos DAP y las apneas donde se ha alcanzado un elevado valor de S , aunque sería deseable una mejora en cuanto a la Sp del método.

3.5 Conclusiones

En este capítulo se ha analizado la relación entre las apneas y los eventos de disminución de la amplitud de las oscilaciones de la PPG, y se ha explorado su posible utilidad en el diagnóstico del OSAS infantil.

La hipótesis principal que se ha estudiado es la posibilidad de cuantificar de forma indirecta las apneas mediante la detección automática de los eventos DAP. Cuando ocurre una apnea, hay un incremento de la actividad simpática durante el arousal que se produce como reacción a la hipoxemia. Esta descarga simpática causa una vasoconstricción en las arterias periféricas, lo que se refleja en la señal PPG como un DAP, ver Figura 3.1.

En el estudio se han empleado diversas bases de datos. Para la evaluación y caracterización de los detectores desarrollados se han empleado señales simuladas y señales polisomnográficas reales, tanto de adultos como de niños, que fueron previamente anotadas. Para la evaluación del valor diagnóstico de los eventos DAP se han empleado las señales PPG registradas durante la realización de pruebas polisomnográficas en el Hospital

Infantil “Miguel Servet” de Zaragoza. Los niños del estudio fueron diagnosticados como OSAS o normal por expertos clínicos en base a los registros polisomnográficos.

Se ha desarrollado un detector de eventos DAP a partir de la señal PPG. El método consta de cuatro etapas: una primera de preprocesado donde se suprime la componente de continua de la señal; una segunda etapa de detección de artefactos basada en los parámetros Hjorth, dada la importancia que tiene la detección de artefactos de la señal PPG puesto que es muy sensible a los mismos; en la tercera etapa se estima la envolvente de la señal, para ello se estudiaron técnicas basadas en la raíz del valor cuadrático medio y la transformada de Hilbert; por último, la cuarta etapa consiste en una regla de decisión basada en un umbral adaptativo.

Se ha desarrollado un detector de eventos apnéicos a partir de las señales respiratorias de flujo respiratorio y saturación de oxígeno. El detector consta de dos subdetectores que posteriormente combinan sus salidas: el primero es un detector de eventos de reducción del flujo respiratorio que se compone de una primera etapa donde se calcula la desviación estándar de la señal y una etapa posterior que es una regla de decisión basada en un umbral adaptativo; el segundo es un detector de desaturaciones de oxígeno que incluye un detector de artefactos.

Los detectores han sido evaluados y se han determinado los valores óptimos de los diferentes parámetros de los mismos. La evaluación y caracterización del detector DAP se realizó en un primer momento con señales PPG simuladas a partir de un pulso de una señal PPG real, posteriormente se emplearon señales PPG reales de niños anotadas manualmente. Para el detector de apneas se utilizaron señales respiratorias pertenecientes a adultos, de forma que luego los valores de los parámetros del detector se adaptaron para trabajar con señales de niños.

Una vez evaluados los detectores se realizó un estudio para ver la relación existente entre las apneas y los eventos DAP. Para ello se analizó el incremento en el número de eventos DAP que se producen cuando ocurre una apnea. El estudio se limitó a apneas con un marcado cese del flujo respiratorio asociadas con desaturaciones de oxígeno mayores del 3% y que se encontrasen aisladas para que los resultados no se vieran afectados por eventos apnéicos próximos. Los resultados mostraron un incremento de un 15% en los eventos DAP que se producen cuando ocurre una apnea lo que refleja una relación entre apneas y eventos DAP.

A continuación se evaluó el valor diagnóstico de los eventos DAP. En primer lugar se estudió el efecto de la ventana temporal de análisis en el diagnóstico. Dado que los eventos apnéicos que sufren los sujetos con OSAS no se distribuyen equitativamente a lo largo de toda la noche interesa diferenciar dentro de un mismo sujeto los periodos de problemas respiratorios de los de normalidad desde el punto de vista de la clasificación y diagnóstico. Del estudio se dedujo que el análisis de ventanas temporales de 1 hora presentaba un buen compromiso entre la mejora que supone la clasificación de periodos polisomnográficos y la necesidad de establecer un diagnóstico último de los sujetos. Simultáneamente se exploró la influencia de la duración de los eventos DAP de donde se concluyó que los eventos DAP

de corta duración eran de utilidad en el diagnóstico y por tanto en los estudios posteriores se consideraron los eventos DAP de cualquier duración.

Finalmente se definió el índice número de eventos DAP por hora r_{DAP} y se diseñó un estudio clínico para evaluar su utilidad diagnóstica. Los resultados mostraron un mayor valor del índice r_{DAP} en los periodos patológicos que en los normales y el test estadístico de Wilcoxon demostró la posibilidad del índice de discriminar entre los dos grupos ($p=0.015$). Los resultados de la clasificación de los periodos polismonográficos fueron bastante buenos para la $S=81.8\%$ y algo más limitados para la $Sp=68.1\%$, mientras que en la clasificación de sujetos los valores fueron del 75% y 71.4% para la S y Sp respectivamente.

De los diversos análisis presentados en este capítulo se puede concluir que existe una relación entre los eventos DAP y las apneas, lo que demuestra que los eventos DAP aportan una importante información en los estudios de desordenes del sueño. Los resultados obtenidos corroboran nuestra hipótesis de partida y apuntan hacia una posible cuantificación de las apneas a partir de los eventos DAP. Esto presenta una gran utilidad en el diagnóstico del OSAS debido a que el método se basa únicamente en la señal PPG que es una señal muy sencilla, que se encuentra ampliamente extendida en la rutina clínica y es muy apropiada para realizar estudios ambulatorios.

No obstante, es necesario incrementar las prestaciones del método diagnóstico basado en el índice r_{DAP} , especialmente en lo que se refiere a la especificidad. De los estudios realizados se ha observado que no todos los eventos DAP se encuentran asociados con apneas. Estos podrían deberse a arousals producidos por otras causas o a otros fenómenos fisiológicos que produjesen un incremento simpático y una vasoconstricción. Para aumentar la Sp es imprescindible reducir los FP, es decir, necesitamos un criterio alternativo para discriminar entre los DAP asociados a apneas de los que no. De acuerdo con el estudio de Guillemínault [148], la variabilidad del ritmo cardiaco puede ser una interesante alternativa, como también proponen Schnall y colaboradores [45]. Esto constituye la motivación fundamental del siguiente capítulo, en el que se aborda un estudio de la HRV para poder discriminar entre los DAP asociados a apneas de los que no y mejorar así el método de diagnóstico.

*Sólo se ve bien con el corazón;
lo esencial es invisible para los ojos.*
A. de Saint-Exupery.

Capítulo 4

Análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco durante los eventos DAP para mejorar las prestaciones del método diagnóstico

4.1 Introducción

En el Capítulo 3 se concluyó que los eventos de disminución de la amplitud de las oscilaciones de la señal fotopletimográfica de pulso contienen información relevante para la detección de apneas y por tanto para el diagnóstico de trastornos del sueño, en concreto, del OSAS. También se vio, en la Sección 3.4.3, a raíz de los resultados obtenidos de los estudios de relación entre DAP y apnea y del valor diagnóstico de los eventos DAP que existen eventos DAP no relacionados con apneas. Estos eventos DAP no asociados con apneas pueden deberse a arousals no causados por apneas o a otros fenómenos fisiológicos que producen un incremento simpático y una vasoconstricción asociada. Para aumentar la especificidad del método de diagnóstico presentado en el Capítulo 3 es necesario reducir los falsos positivos, por lo que se requiere un criterio alternativo que nos permita diferenciar entre los DAP asociados a apnea de los que no. Desde que en 1984 Guilleminault describió un patrón de variación cíclica del ritmo cardiaco asociado a la apnea obstructiva [148], la HRV se ha empleado para la detección de apnea del sueño. En un primer momento mediante la inspección visual [148,180] y posteriormente mediante métodos automáticos [16–19]. Por tanto una posible alternativa es el estudio de la HRV, como también proponen Schnall y colaboradores [45].

La hipótesis de trabajo que se estudia en este capítulo es que el análisis de la HRV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no. El esquema de la Figura 4.1 muestra las relaciones existentes. Dado que el objeto de nuestro estudio, las apneas, presentan un carácter claramente no estacionario se requieren métodos específicos

(tiempo-frecuencia) para este tipo de señales. Diferentes métodos se han propuesto en la literatura para el análisis de señales de HRV no estacionarias [181].

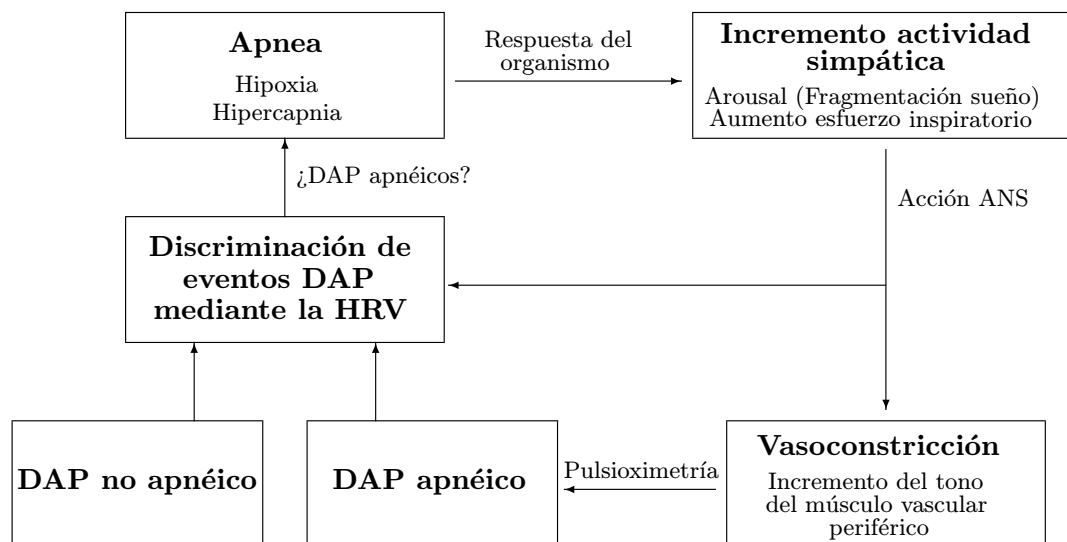


Figura 4.1: Relaciones existentes en la hipótesis de trabajo.

Por una parte, la transformada de Fourier en ventanas de corta duración se ha aplicado en el análisis de señales de HRV no estacionarias, por ejemplo, durante bloqueos farmacológicos del sistema nervioso autónomo [182]. Una alternativa consiste en el uso de la transformada discreta de Fourier selectiva [183], que ha sido aplicada satisfactoriamente en casos de respiración controlada, estimulación vagal y cambios posturales (transición de tumbado a erguido). También se han aplicado métodos basados en *wavelets* en el análisis de la HRV en situaciones no estacionarias como, por ejemplo, en intervenciones farmacológicas (administración de atropina y propanolol para la inhibición de la estimulación parasimpática y simpática, respectivamente) [184], durante isquemia inducida mediante fármacos [185], durante terapia trombolítica [186] o en cambios posturales [187]. Una alternativa para el análisis de señales no estacionarias son las representaciones tiempo-frecuencia, en particular las denominadas distribuciones de la clase de Cohen, entre las que se encuentran la distribución de Wigner-Ville y versiones filtradas de ésta [181, 188]. En concreto, la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada se ha empleado para el análisis de la HRV durante pruebas ortostáticas (*tilt test*) [189–192], respiración controlada [189] y prueba de esfuerzo [193]. De hecho, un estudio comparativo entre diferentes representaciones tiempo-frecuencia para el análisis de señales de HRV no estacionarias considera la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada como la mejor opción, tanto en simulación como en prueba ortostática, maniobra de Valsalva y administración de fenilefrina (cuyo efecto es el aumento de la presión sanguínea) [194].

Por otra parte, el análisis de la HRV en situaciones no estacionarias también se ha realizado mediante métodos paramétricos basados en modelos autorregresivos cuyos parámetros son variantes en el tiempo [181]. Estos métodos se han aplicado en el análisis de la HRV durante isquemia, bien espontánea [195] o inducida mediante fármacos [196], durante pruebas ortostáticas para estudio de síncope vasovagal [197–199], y durante prueba de esfuerzo [200, 201], principalmente.

Otros métodos, menos frecuentemente utilizados, que han sido aplicados al análisis de la HRV en situaciones no estacionarias están basados en la descomposición modal empírica y la transformada de Hilbert [202, 203], y en la segmentación y descomposición en bases ortonormales basadas en la transformada de Karhunen-Loeve [204].

En este capítulo el análisis de la HRV durante los eventos DAP se aborda mediante la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada [192]. En primer lugar, se realiza una introducción a la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada así como a otros métodos de análisis tiempo frecuencia. Después se explica cómo se realiza el análisis de la HRV durante los eventos DAP: se realiza un preprocesado para la eliminación de la línea de base y de la interferencia de la red eléctrica mediante técnicas de filtrado no lineal [205, 206], se detecta el QRS mediante un detector basado en la transformada wavelet [207], se realiza una interpolación para aumentar la resolución temporal, se suprimen los latidos ectópicos, se obtiene la señal de ritmo cardiaco y su representación tiempo-frecuencia mediante la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada. A continuación se detalla el análisis estadístico utilizado para estudiar el comportamiento del ANS a través de la HRV durante los eventos DAP. Posteriormente se realiza una introducción al análisis lineal discriminante. Seguidamente se presenta un estudio clínico similar al realizado en el capítulo anterior para evaluar la capacidad diagnóstica de los índices derivados del análisis de la HRV mediante un análisis lineal discriminante. Finalmente, se presentan y discuten los resultados.

4.2 Métodos de análisis tiempo-frecuencia

Los métodos de análisis espectral clásicos, tanto no paramétricos, como los basados en la transformada de Fourier, como paramétricos, como los basados en modelos autorregresivos, asumen la estacionariedad de la señal. Representan la distribución de energía o potencia en el dominio frecuencial durante todo el intervalo de observación (duración de la señal). En el análisis de señales no estacionarias resulta de interés el análisis tiempo-frecuencia, que permite representar la distribución de energía o potencia en el dominio frecuencial para todo instante de tiempo. Un estudio detallado de los aspectos metodológicos y las propiedades de los diferentes métodos tiempo-frecuencia puede encontrarse en numerosos artículos y libros, por ejemplo [127, 181, 208–210]. En esta sección únicamente se hace una breve introducción a algunos de ellos.

Los métodos de análisis tiempo-frecuencia pueden dividirse en tres categorías:

1. **Métodos lineales no paramétricos:** son aquellos cuya representación tiempo-frecuencia puede obtenerse mediante un filtrado lineal. Entre ellos cabe destacar la

transformada de Fourier en ventanas de corta duración (STFT, *Short Time Fourier Transform*), a partir de la cual se define el espectrograma, y la transformada *wavelet*, a partir de la cual se define el escalograma.

2. **Métodos cuadráticos no paramétricos:** se trata de distribuciones bidimensionales tiempo-frecuencia que representan la densidad de energía o potencia conjuntamente en tiempo y frecuencia. En general, son representaciones cuadráticas de la señal. La doble integral, con respecto al tiempo y a la frecuencia, de cualquiera de estas distribuciones tiempo-frecuencia representa la energía o potencia de la señal (conservación de la energía o potencia). La integral con respecto a la frecuencia representa la densidad de energía o potencia con respecto al tiempo, y viceversa (son las denominadas propiedades marginales). Aunque existen numerosas distribuciones que cumplen estas propiedades, la distribución de Wigner-Ville (WD, *Wigner-Ville Distribution*), así como diferentes versiones obtenidas mediante el filtrado de la WD y conocidas como la clase de Cohen, son las más empleadas.
3. **Métodos paramétricos variantes en el tiempo:** son aquellos que asumen que la señal está caracterizada por un modelo cuyos parámetros son variantes en el tiempo. Se emplean habitualmente modelos autorregresivos cuyos coeficientes se actualizan en el tiempo mediante algoritmos adaptativos, como por ejemplo el algoritmo de mínimos cuadrados LMS (*Least Mean Squares*) y el algoritmo de mínimos cuadrados recursivos RLS (*Recursive Least Squares*).

4.2.1 El espectrograma

Una manera de tratar la no estacionariedad de una señal consiste en analizar dicha señal en intervalos de tiempo consecutivos de corta duración durante los cuales la señal puede considerarse estacionaria. La STFT $X(t, f)$ de la señal $x(t)$ consiste en aplicar la transformada de Fourier sobre la señal previamente enventanada en torno al instante de tiempo t ,

$$X(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(u)g^*(u-t)e^{-j2\pi fu} du, \quad (4.1)$$

donde $g(t)$ representa la ventana de análisis y cuya longitud determina la resolución temporal y frecuencial. La resolución temporal es proporcional a la duración efectiva de $g(t)$, mientras que la resolución frecuencial es proporcional al ancho de banda efectivo de $g(t)$. Por tanto, existe un compromiso entre la resolución temporal y la frecuencial. Una buena resolución temporal requiere una ventana $g(t)$ de corta duración mientras que una buena resolución frecuencial requiere una ventana $g(t)$ con ancho de banda estrecho, es decir, de larga duración. La STFT puede expresarse también como

$$X(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} X(v)G^*(v-f)e^{j2\pi(v-f)t} dv, \quad (4.2)$$

donde $X(f)$ y $G(f)$ son las transformadas de Fourier de $x(t)$ y $g(t)$, respectivamente. Por tanto, la STFT puede considerarse como el resultado de pasar la señal $x(t)$ por un banco de filtros con ancho de banda constante cuya respuesta frecuencial es $G^*(v - f)$.

Se define el espectrograma $S_x(t, f)$ como el módulo al cuadrado de la STFT $X(t, f)$

$$S_x(t, f) = |X(t, f)|^2 \quad (4.3)$$

y representa la energía de la señal inventanada en el dominio tiempo-frecuencia. Satisface las propiedades de conservación de la energía y de covarianza ante retardos temporales y modulaciones (el espectrograma de $x(t - t_0)$ es $S_x(t - t_0, f)$ y el de $x(t)e^{j2\pi f_0 t}$ es $S_x(t, f - f_0)$).

4.2.2 La distribución de Wigner-Ville y la clase de Cohen

La distribución de Wigner-Ville

La distribución tiempo-frecuencia de Wigner-Ville $W_x(t, f)$ de la señal determinista de energía finita $x(t)$ se define como

$$W_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x\left(t + \frac{u}{2}\right) x^*\left(t - \frac{u}{2}\right) e^{-j2\pi f u} du \quad (4.4)$$

y para cada instante de tiempo t puede verse como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea de la señal $x(t)$, $r_x(t, u)$, definida como $r_x(t, u) = x\left(t + \frac{u}{2}\right)x^*\left(t - \frac{u}{2}\right)$.

La distribución de Wigner-Ville posee ciertas propiedades deseables en cualquier análisis tiempo-frecuencia como son la conservación de la energía, las propiedades marginales, la covarianza ante retardos temporales y modulaciones (es decir, la WD de $x(t - t_0)$ es $W_x(t - t_0, f)$ y la WD de $x(t)e^{j2\pi f_0 t}$ es $W_x(t, f - f_0)$), su valor es siempre real y presenta una resolución tiempo-frecuencia excelente [208].

Por ser la WD una función cuadrática de la señal $x(t)$ satisface el principio de superposición cuadrática, según el cual si $x(t)$ es una señal formada por \mathcal{P} componentes, aparecen $\mathcal{P}(\mathcal{P} - 1)/2$ términos cruzados o interferentes, uno por cada par de componentes, que pueden solaparse y/o enmascarar los términos de señal. El espectro de las señales reales tiene simetría hermítica, lo que significa que la mitad de sus componentes frecuenciales son redundantes y puede prescindirse de ellas, por ejemplo, las asociadas a frecuencias negativas. Una forma de reducir el número de términos interferentes en la WD, es el uso de la señal analítica, que únicamente contiene componentes frecuenciales positivas. En el caso de una señal formada por dos componentes $x(t) = x_1(t) + x_2(t)$, la WD puede escribirse como

$$W_x(t, f) = W_{x_1}(t, f) + W_{x_2}(t, f) + 2\Re\{W_{x_1, x_2}(t, f)\} \quad (4.5)$$

donde $W_{x_1, x_2}(t, f)$ es la WD cruzada de $x_1(t)$ y $x_2(t)$ y constituye el término interferente,

$$W_{x_1, x_2}(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} x_1\left(t + \frac{u}{2}\right) x_2^*\left(t - \frac{u}{2}\right) e^{-j2\pi f u} du. \quad (4.6)$$

En general, dos puntos en el plano tiempo-frecuencia crean una interferencia en su punto medio geométrico, que oscila perpendicularmente a la línea que une los puntos interferentes con una frecuencia proporcional a la distancia entre dichos puntos.

La clase de Cohen

La distribución de Wigner-Ville es un caso particular de una clase general de distribuciones tiempo-frecuencia denominadas distribuciones de la clase de Cohen $C_x(t, f)$ y que se definen como [211]

$$C_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} e^{j2\pi v(s-t)} k(v, u) x(s + \frac{u}{2}) x^*(s - \frac{u}{2}) e^{-j2\pi fu} dv ds du, \quad (4.7)$$

donde $k(v, u)$ es una función bidimensional denominada función de parametrización o kernel, o alternativamente como

$$C_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} K(s-t, v-f) W_x(s, v) ds dv, \quad (4.8)$$

donde $K(t, f)$ se define como

$$K(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} k(v, u) e^{j2\pi(vt+fu)} dv du. \quad (4.9)$$

La expresión (4.8) permite interpretar cualquier distribución de la clase de Cohen como una versión de la WD filtrada mediante la distribución $K(t, f)$, que puede elegirse de manera que se reduzcan en lo posible los términos interferentes, que como ya se ha dicho tienen carácter oscilatorio, a costa de una disminución de la resolución tiempo-frecuencia¹. La distribución WD se obtiene seleccionando la función $K(t, f)$ como una doble delta de Dirac:

$$K(t, f) = \delta(t)\delta(f), \quad \Rightarrow \quad k(v, u) = 1. \quad (4.10)$$

Además, la función de parametrización o kernel $k(v, u)$ debe cumplir una serie de requisitos de manera que la distribución de la clase de Cohen resultante satisfaga las propiedades deseables que ya se dijo que mostraba la WD (conservación de la energía, propiedades marginales, covarianza ante los retardos temporales y modulaciones, valor siempre real).

La distribución pseudo Wigner-Ville suavizada

Una distribución de la clase de Cohen particularmente interesante es la denominada distribución pseudo Wigner-Ville suavizada (SPWD, *Smoothed Pseudo Wigner-Ville Distribution*), en la que $K(t, f)$ es una función separable

$$K(t, f) = g(t)H(-f), \quad (4.11)$$

¹Notar que el espectrograma descrito en la Sección 4.2.1 es también un caso particular de las distribuciones de la clase de Cohen en el que $K(t, f)$ es la WD de la ventana $g(t)$, $W_g(t, f)$, $S_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} W_g(s-t, v-f) W_x(s, v) ds dv$

donde $g(t)$ es la función de suavizado (filtro) temporal y $H(f)$ es la transformada de Fourier de la función de suavizado frecuencial $h(u)$. El filtrado temporal mediante $g(t)$ reduce las interferencias que oscilan en el eje temporal, originadas por componentes frecuenciales distintas en un mismo instante de tiempo. El filtrado frecuencial mediante $h(u)$ reduce las interferencias que oscilan en el eje frecuencial, originadas por componentes frecuenciales separadas en el tiempo. La SPWD $P_x(t, f)$ se define entonces como

$$P_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(u) \left[\int_{-\infty}^{\infty} g(s-t)x\left(s + \frac{u}{2}\right)x^*\left(s - \frac{u}{2}\right)ds \right] e^{-j2\pi fu} du. \quad (4.12)$$

y puede interpretarse como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea $r_x(t, u)$ filtrada mediante la función de suavizado temporal $g(t)$, dada su simetría, y multiplicada por la función de suavizado frecuencial $h(u)$,

$$p_x(t, u) = h(u) \int_{-\infty}^{\infty} g(s-t)r_x(s, u)ds. \quad (4.13)$$

La principal ventaja de la SPWD es que permite un control independiente del filtrado en tiempo y en frecuencia, siendo especialmente útil cuando las especificaciones requeridas son diferentes en tiempo y en frecuencia.

Distribuciones de suavizado conjunto

Otro caso particular de distribuciones de la clase de Cohen, son aquellas en las que la función de parametrización depende únicamente del producto de las variables v y u :

$$k(v, u) = \Phi(vu) \quad (4.14)$$

Donde Φ es una función decreciente tal que $\Phi(0) = 1$. Una consecuencia directa de esta definición es que se cumplen las propiedades marginales. Además, puesto que Φ es una función decreciente, k es una función paso bajo, y de acuerdo con 4.8, esta función de parametrización reducirá los términos interferentes. A continuación se describen dos distribuciones de este tipo: la distribución Choi-Williams y la distribución Born-Jordan.

La distribución Choi-Williams.

Una elección natural para la función Φ es considerar la función gaussiana:

$$k(v, u) = e^{-\frac{(\pi vu)^2}{2\sigma^2}}. \quad (4.15)$$

Por tanto la distribución Choi-Williams $CW_x(t, f)$ es la siguiente

$$CW_x(t, f) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\sigma}{|u|} e^{-2\sigma^2(s-t)^2/u^2} x\left(s + \frac{u}{2}\right) x^*\left(s - \frac{u}{2}\right) e^{-j2\pi fu} ds du. \quad (4.16)$$

Cuando $\sigma \rightarrow +\infty$ se obtiene la WD. Por el contrario, cuanto menor es σ , mayor es la reducción de los términos interferentes.

La distribución Born-Jordan

Otra posible alternativa para la señal $k(v, u)$ es la función $\text{sinc}(vu)$,

$$k(v, u) = \frac{\sin(\pi vu)}{\pi vu} \quad (4.17)$$

que define la distribución Born-Jordan $BJ_x(t, f)$

$$BJ_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{|u|} \int_{t-|u|/2}^{t+|u|/2} x\left(s + \frac{u}{2}\right) x^*\left(s - \frac{u}{2}\right) ds e^{-j2\pi fu} du \quad (4.18)$$

Conclusión

Entre las distribuciones tiempo-frecuencia no paramétricas, la WD proporciona la mejor resolución en tiempo y frecuencia, pero presenta términos interferentes que pueden enmascarar los términos de señal. El espectrograma no presenta términos interferentes, pero proporciona una pobre resolución tiempo-frecuencia. La SPWD permite elegir el mejor compromiso entre estos dos extremos para cada aplicación.

Aunque la definición de la WD en (4.4) se ha dado para señales deterministas de energía finita, el concepto puede extenderse a señales aleatorias. En ese caso, se define el espectro de Wigner-Ville como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea del proceso aleatorio analizado, que debe ser estimada [211],

$$W_x(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} \text{E} \left\{ x\left(t + \frac{u}{2}\right) x^*\left(t - \frac{u}{2}\right) \right\} e^{-j2\pi fu} du. \quad (4.19)$$

4.2.3 La distribución pseudo Wigner-Ville suavizada discreta de señales discretas

En la Sección 4.2.2 se han presentado diferentes distribuciones tiempo-frecuencia, pertenecientes a la clase de Cohen. En esta sección se extienden las definiciones de estas distribuciones tiempo-frecuencia para la distribución Wigner-Ville y pseudo Wigner-Ville suavizada a señales discretas.

Si se considera la señal discreta $x(m)$ obtenida al muestrear la señal continua $x(t)$ con un periodo de muestreo T_s , es decir, $x(m) = x(t)|_{t=mT_s}$, la distribución WD puede expresarse como

$$W_x(m, \vartheta) = 2 \sum_{k=-\infty}^{\infty} x(m+k) x^*(m-k) e^{-j4\pi \vartheta k}, \quad (4.20)$$

donde m representa la variable de tiempo discreto y ϑ la variable de frecuencia normalizada continua, $\vartheta = fT_s$. Se aprecia que $W_x(m, \vartheta)$ es periódica en el dominio frecuencial ϑ con periodo $\frac{1}{2}$. Una manera de evitar el *aliasing* en el dominio frecuencial debido a la periodicidad de $W_x(m, \vartheta)$ consiste en muestrear la señal $x(t)$ al doble de la frecuencia de

Nyquist, de manera que su espectro sea no nulo únicamente para $|\vartheta| \leq \frac{1}{4}$. En ese caso, se cumple que [212, 213]

$$W_x(m, \vartheta) = \frac{1}{T_s} W_x(t, f)|_{t=mT_s, f=\vartheta/T_s}, \quad (4.21)$$

donde $W_x(t, f)$ denota la distribución de Wigner-Ville de la señal continua $x(t)$ (tiempo continuo, frecuencia continua) y $W_x(m, \vartheta)$ la distribución de Wigner-Ville de la señal discreta $x(m)$ (tiempo discreto, frecuencia normalizada continua). La distribución $W_x(m, \frac{\vartheta}{2})$ puede verse como el doble de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación instantánea discreta $r_x(m, k) = x(m+k)x^*(m-k)$, de manera similar a como se vio en la Sección 4.2.2 para señales continuas. Se puede definir la distribución WD discreta de $2L$ puntos ($2L$ mayor que la longitud de $r_x(m, k)$) a partir de las muestras de $W_x(m, \vartheta)$ evaluadas en $\vartheta_l = \frac{l}{2L}$, [213]

$$W_x(m, l) = 2 \sum_{k=-L+1}^L r_x(m, k) e^{-j4\pi \frac{l}{2L} k}, \quad l = -L+1, \dots, L, \quad (4.22)$$

donde l representa la variable de frecuencia normalizada discreta, y $W_x(m, l)$ denota la distribución de Wigner-Ville discreta de la señal discreta $x(m)$ (tiempo discreto, frecuencia discreta).

De manera análoga, se puede definir la SPWD discreta de $2L$ puntos de la señal discreta $x(m)$ como [213–215]

$$P_x(m, l) = 2 \sum_{k=-K+1}^{K-1} |h(k)|^2 \left[\sum_{m'=-M+1}^{M-1} g(m') r_x(m+m', k) \right] e^{-j2\pi \frac{l}{L} k}, \quad l = -L+1, \dots, L, \quad (4.23)$$

donde $|h(k)|^2$ es la función de suavizado frecuencial, simétrica, normalizada y de longitud $2K-1$ ($2K-1 < 2L$), y $g(m')$ es la función de suavizado temporal, simétrica, normalizada y de longitud $2M-1$. El término $|h(k)|^2$ permite interpretar el filtrado frecuencial como el resultado de inventanar la señal $x(m)$ con una ventana $h(m)$ simétrica, $x(s)h(s-m)$. La distribución $P_x(m, \frac{l}{2})$ puede verse como el doble de la transformada de Fourier discreta de la función de autocorrelación $r_x(m, k)$ filtrada mediante $g(m')$ e inventanada por $|h(k)|^2$

$$p_x(m, k) = |h(k)|^2 \left[\sum_{m'=-M+1}^{M-1} g(m') r_x(m+m', k) \right]. \quad (4.24)$$

Ya se dijo en la Sección 4.2.2 que la principal ventaja de la SPWD es que permite un control independiente del filtrado en tiempo, para eliminar los términos interferentes en el eje temporal mediante $g(m')$, y en frecuencia, para eliminar los términos interferentes en el eje frecuencial mediante $|h(k)|^2$.

4.2.4 Modelo autorregresivo variante en el tiempo

Los métodos de análisis tiempo-frecuencia paramétricos consideran que la señal está caracterizada por un modelo cuyos parámetros varían en el tiempo. En particular, un modelo autorregresivo variante en el tiempo puede definirse como [181]

$$x(m) = a_1(m)x(m-1) + a_2(m)x(m-2) + \dots + a_P(m)x(m-P) + v(m), \quad m = 1 \dots M_x, \quad (4.25)$$

donde se asume que tanto los coeficientes $a_1(m), a_2(m), \dots, a_P(m)$ como la varianza del ruido $v(m)$, $\sigma_v^2(m)$, son variantes en el tiempo. Se puede obtener una representación tiempo-frecuencia a partir del modelo descrito en (4.25),

$$A_x(m, f) = \frac{\sigma_v^2(m)T_s}{|1 + \sum_{p=1}^P a_p(m)e^{-j2\pi f p T_s}|^2}, \quad (4.26)$$

con T_s el periodo de muestreo con el que está muestreada la señal $x(m)$.

4.3 Análisis de la HRV

En esta sección se presenta el análisis de la HRV durante eventos DAP mediante una transformación tiempo-frecuencia basada en la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada (SPWD, ver Sección 4.2.2). En la Figura 4.2 se muestra un esquema del procesado realizado.

4.3.1 Preprocesado del ECG

Como ya se comentó en la Sección 1.5.3 la adquisición de la señal ECG nunca se realiza de forma ideal de manera que siempre existen fuentes de ruido de diversa índole. Para una obtención robusta de la HRV es necesario minimizar los efectos de estas fuentes de ruido mediante diferentes técnicas de procesado de señal. Nuestro análisis se ha centrado en la eliminación de los efectos de la línea de base y la interferencia de la red eléctrica.

Supresión de la línea de base

La línea de base de la señal ECG es una componente de baja frecuencia que puede interferir con el análisis de la señal. La componente de línea de base puede ser producida por diferentes fuentes de ruido como la transpiración, respiración, movimientos corporales y escaso contacto de los electrodos. Su contenido espectral generalmente se encuentra restringido a valores inferiores a 1 Hz. Las principales técnicas para la supresión de la línea de base son el filtrado lineal y el ajuste polinomial [127].

En nuestro caso se utilizó un filtrado lineal tiempo invariante, mediante un filtrado forward-backward IIR basado en un filtro paso bajo Butterworth de orden 3 [130], de forma

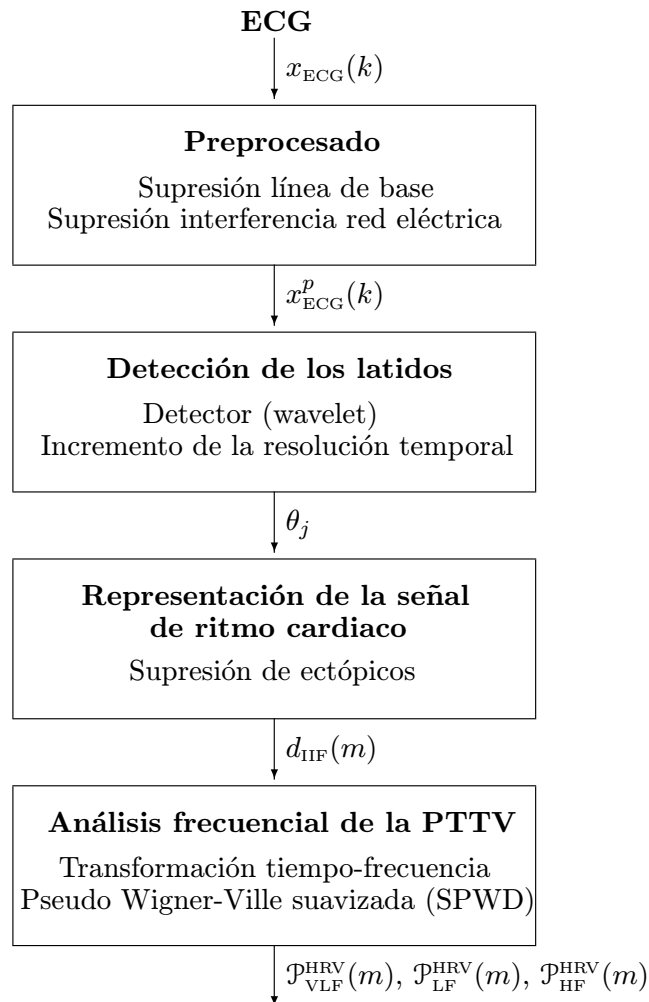


Figura 4.2: Esquema del procesado de la HRV.

que a la salida del filtro se obtiene una estimación de la línea de base que posteriormente se resta a la señal ECG. En la Figura 4.3 se presenta un ejemplo de supresión de la línea de base. En (a) se muestra la señal ECG original y la línea de base estimada a partir del filtrado y en (b) la misma señal ECG una vez corregida la línea de base.

Supresión de la interferencia de la red eléctrica

Los campos electromagnéticos causados por la red eléctrica son una fuente de ruido frecuente en los registros del ECG. Las interferencias de la red eléctrica se producen por un incorrecto aislamiento del equipo de registro del ECG y las interferencias de equipos próximos. Este ruido se caracteriza por una interferencia sinusoidal de 50 o 60 Hz, posiblemente

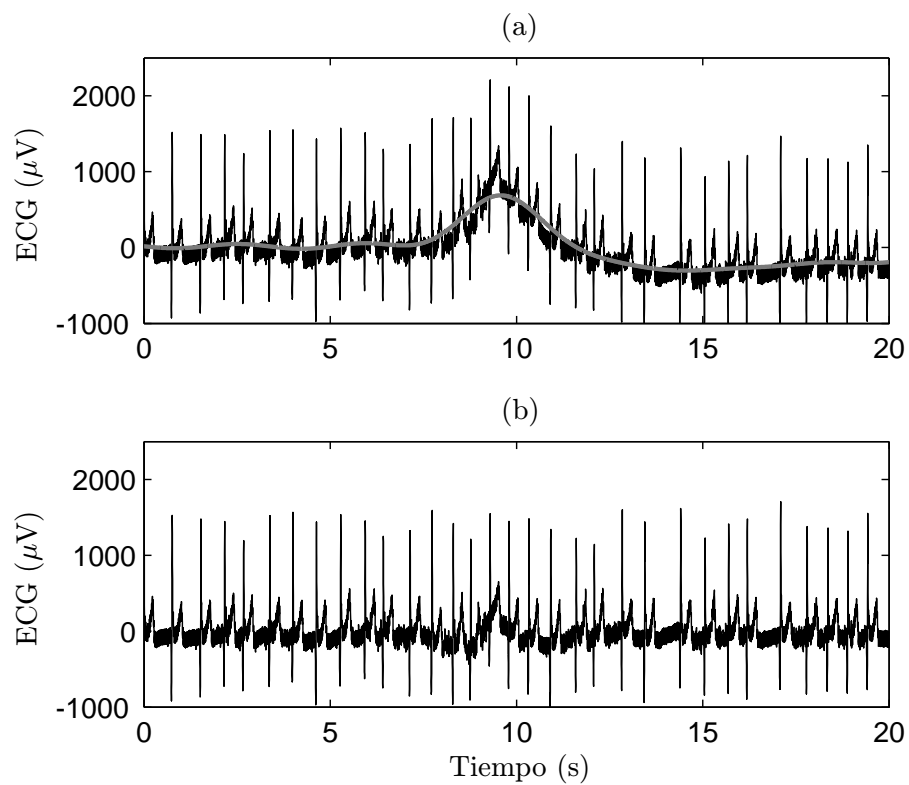


Figura 4.3: Ejemplo de supresión de la línea de base de la señal ECG. En (a) se muestra la señal ECG original y en gris la estimación de la línea de base, en (b) la señal ECG después de la corrección de la línea de base.

acompañada de un cierto número de armónicos. Existen diversas técnicas para reducir sus efectos como el filtrado lineal, el filtrado no lineal y la estimación-sustracción [127].

En esta tesis se utilizó el filtrado no lineal, donde la idea es sustraer una senoide, generada internamente por el filtro, a partir de la señal observada [205, 206]. La amplitud de la senoide interna se adapta a la interferencia de la red eléctrica presente en la señal. El proceso de adaptación es la clave para hacer el filtrado menos sensible a las transiciones y evitar el rizado del mismo. La senoide interna se genera como

$$v(k) = a_0 \sin(\omega_0 k). \quad (4.27)$$

Teniendo en cuenta que la amplitud a_0 es desconocida en la práctica y que cambia con el tiempo, es preferible generar la senoide de forma recursiva permitiendo adaptar $v(k)$ en cada muestra de forma que los cambios de amplitud pueden ser seguidos. La senoide se puede generar mediante un oscilador definido por un par de polos complejos conjugados situados en la circunferencia unidad a la frecuencia ω_0 . La función de transferencia del oscilador es

$$H(z) = \frac{V(z)}{U(z)} = \frac{1}{1 - 2 \cos \omega_0 z^{-1} + z^{-2}}, \quad (4.28)$$

y, por tanto, la senoide es generada por la siguiente ecuación diferencial,

$$v(k) = 2 \cos \omega_0 v(k-1) - v(k-2) + u(k), \quad (4.29)$$

usando las condiciones iniciales $v(-1) = v(-2) = 0$. La señal de entrada viene dada por

$$u(k) = \delta(k), \quad (4.30)$$

donde $\delta(k)$ es la función impulso unidad. A continuación se define una función de error $e(k)$ que indica cuán bien $v(k)$ predice la interferencia de red eléctrica presente en la señal $x_{\text{ECG}}(k)$,

$$e(k) = x_{\text{ECG}}(k) - v(k). \quad (4.31)$$

Dado que el error así definido depende del nivel de la componente de continua (DC, *Direct Current*) de $x_{\text{ECG}}(k)$, se debe modificar para que no dependa del nivel DC, por ejemplo, calculando la primera diferencia de $e(k)$,

$$e'(k) = e(k) - e(k-1) = x_{\text{ECG}}(k) - x_{\text{ECG}}(k-1) - (v(k) - v(k-1)). \quad (4.32)$$

Por supuesto, se pueden emplear otros tipos de filtrado para eliminar de forma eficiente el nivel de DC manteniendo la interferencia sinusoidal; pero el filtro de primera diferencia es extremadamente simple de implementar. Dependiendo del signo de $e'(k)$, el valor de $v(k)$ es actualizado por un incremento fijo α positivo o negativo o permanece constante para obtener una nueva estimación $\hat{v}(k)$ de la interferencia de la red eléctrica. La ecuación de actualización viene dada por

$$\hat{v}(k) = v(k) + \alpha \operatorname{sgn}(e'(k)). \quad (4.33)$$

Donde sgn denota la función signo. La señal de salida $x_{\text{ECG}}^p(k)$ del filtrado no lineal se obtiene de restar $\hat{v}(k)$ a $x_{\text{ECG}}(k)$, el superíndice p indica que es la señal ECG preprocesada,

$$x_{\text{ECG}}^p(k) = x_{\text{ECG}}(k) - \hat{v}(k). \quad (4.34)$$

La ecuación no lineal 4.33 implementa la propiedad del filtro de suprimir las transiciones donde los cambios de amplitud están limitados por el factor de incremento α . Valores demasiado pequeños de α producen un mal seguimiento por parte del filtro de los cambios de amplitud de la interferencia de la red eléctrica, mientras que valores demasiado grandes de α producen que el filtro introduzca un ruido extra en $x_{\text{ECG}}^p(k)$, debido a las grandes variaciones que se producen en $\hat{v}(k)$.

Antes de procesar la siguiente muestra temporal $k + 1$, $v(k)$ se sustituye por su estimación en 4.33,

$$v(k) = \hat{v}(k), \quad (4.35)$$

y entonces se usa de nuevo la recursión 4.29 para generar $v(k + 1)$, y así sucesivamente. En esta tesis el filtro se ha diseñado para suprimir la interferencia de la red eléctrica de 50 Hz, $\omega_0 = 2\pi 50/F_m$, ya que se ha aplicado a las señales de la base de datos MSDBII, ver Sección 2.3.3 registrada en Europa y con un valor de $\alpha = 2$. La Figura 4.4 muestra un ejemplo de funcionamiento del filtrado no lineal para la supresión de la interferencia de la red eléctrica, el filtrado se ha realizado sobre la misma señal ECG mostrada en el ejemplo anterior una vez corregida la línea de base.

4.3.2 Detección de los latidos

El primer paso para la obtención de la señal HRV es la detección de los latidos en la señal ECG. En esta tesis se ha utilizado un detector basado en la transformada wavelet. Este detector se encuentra descrito en detalle en [207], a continuación se describen brevemente sus principales características.

Una wavelet $\psi(t)$ es una función oscilante que rápidamente tiende a cero, es decir, es una onda de pequeña duración temporal. Tiene media nula y es de energía finita concentrada en torno a un punto. Una familia wavelet se define a partir de una wavelet prototipo $\psi(t)$ mediante compresiones (a) y desplazamientos (b)

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \quad a > 0. \quad (4.36)$$

La transformada wavelet continua $W_a^y(b)$ (CWT, *Continuous Wavelet Transform*) descompone la señal $y(t)$ como una combinación de funciones $\psi_{a,b}$, es decir

$$W_a^y(b) = \int_{-\infty}^{+\infty} y(t) \psi_{a,b}^*(t) dt = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} y(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt, \quad (4.37)$$

donde $\psi^*(t)$ denota el complejo conjugado de $\psi(t)$.

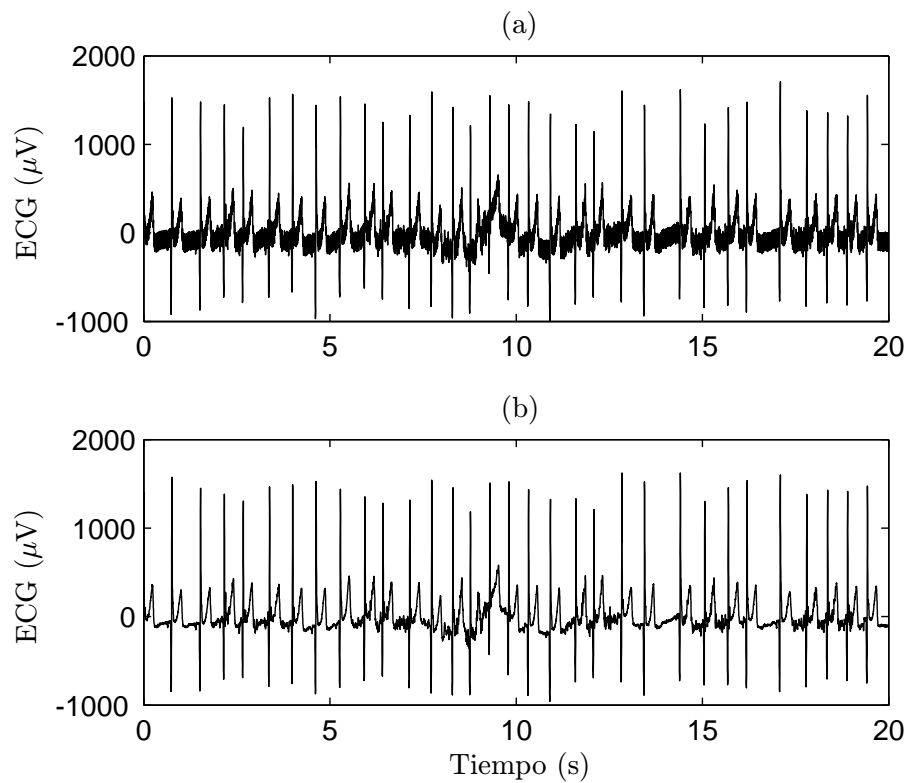


Figura 4.4: Ejemplo de filtrado no lineal para la supresión de la interferencia de la red eléctrica. En (a) se muestra la señal ECG a la entrada del filtro una vez corregida la línea de base, en (b) la señal ECG a la salida del filtro.

En la CWT las componentes de baja frecuencia de la señal se corresponden con los coeficientes asociados a las $\psi_{a,b}(t)$ más anchas, es decir a un mayor factor de escala a , y viceversa. Esto proporciona una representación de la señal $y(t)$ en el dominio tiempo/escala con mayor resolución temporal para la alta frecuencia y mayor resolución frecuencial para la baja frecuencia.

Para un análisis computacional automático, se considera una señal digital $y(k)$ y su transformada discreta wavelet (DWT, *Discrete Wavelet Transform*) que generalmente se obtiene mediante una rejilla diádica en el plano tiempo/escala ($a = 2^m$ y $b = 2^m l$, $m \in \mathbb{N}$, $l \in \mathbb{Z}$), que se denota como $Wd_{2^m}^y(2^m l)$. Usando la rejilla diádica la DWT es equivalente a un banco de filtros en octava y se puede implementar como una cascada idéntica de filtros FIR paso bajo y paso alto, con un diezmado después de cada filtro, como se muestra en la Figura 4.5(a). De esta forma la resolución temporal disminuye conforme incrementan las escalas. Este problema se puede resolver mediante el algoritmo *à trous* [216] donde las etapas de diezmado se sustituyen por una interpolación de la respuesta impulsional del filtro en la escala previa, obteniendo $W_{2^m}^y(k)$, tal y como se muestra en la Figura 4.5(b), esto es

$$\begin{aligned} W_{2^m}^y(k) &= c_{m-1}(k) * g_m(k), \\ c_m(k) &= c_{m-1}(k) * h_m(k), \\ g_m(k) &= g_m(-k); h_m(k) = h_m(-k); c_0(k) = y(k) \end{aligned} \quad (4.38)$$

donde $g_m(k)$ y $h_m(k)$ denotan la respuesta impulsional obtenida añadiendo $2^m - 1$ ceros entre cada muestra de la respuesta impulsional de los filtros paso bajo y paso alto asociados, respectivamente. Usando este algoritmo, la respuesta frecuencial equivalente para la escala $a = 2^m$ es

$$Q_m(e^{jF}) = \begin{cases} G(e^{jF}) & m = 1 \\ G(e^{j2^{m-1}F}) \prod_{l=0}^{m-2} H(e^{j2^l F}) & m \geq 2 \end{cases} \quad (4.39)$$

donde F es la frecuencia en Hz ($F = \omega F_m / 2\pi$, con ω en radianes y F_m la frecuencia de muestreo).

La wavelet prototipo $\psi(t)$ utilizada en el detector corresponde con una spline cuadrática, ver Figura 4.6, (la derivada de una función paso bajo $\theta(t)$) cuya transformada de Fourier es

$$\Psi(\omega) = j\omega \left(\frac{\sin(\omega/4)}{\omega/4} \right)^4, \quad (4.40)$$

y los filtros FIR paso bajo y paso alto tienen la función de transferencia [217]

$$\begin{aligned} H(e^{j\omega}) &= e^{j\omega/2} \left(\cos \frac{\omega}{2} \right)^3, \\ G(e^{j\omega}) &= 4j e^{j\omega/2} \left(\sin \frac{\omega}{2} \right). \end{aligned} \quad (4.41)$$

La respuesta frecuencial $Q_m(e^{jF})$ del banco de filtros para las primeras 5 escalas $a = 2^m|_{m=1,2,\dots,5}$ se muestra en la Figura 4.7.

Esta elección del prototipo wavelet nos permite obtener la transformada wavelet en la escala 2^m , $W_{2^m}^y(k)$, proporcional a la derivada de la versión filtrada de la señal $y(k)$

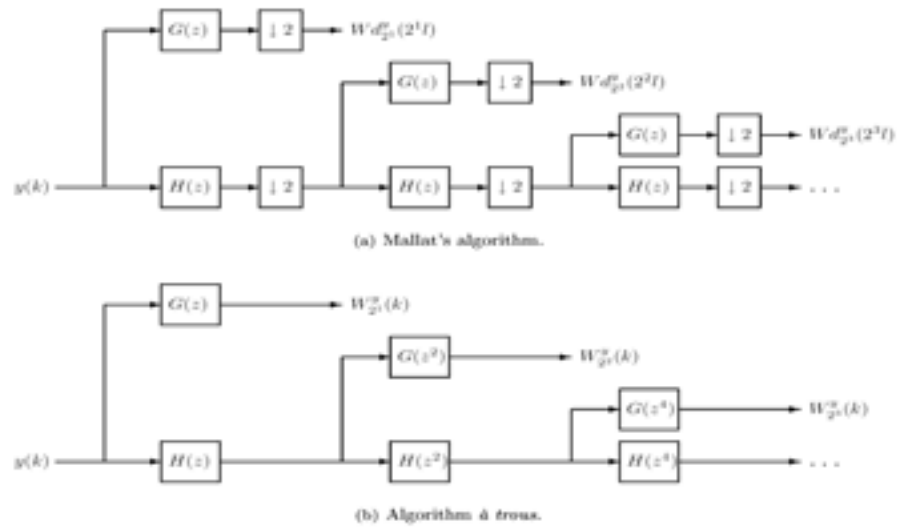


Figura 4.5: Esquemas de implementación de la DWT (rejilla diádica).

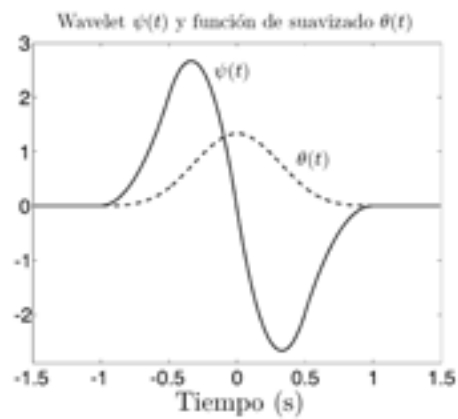


Figura 4.6: Prototipo wavelet.

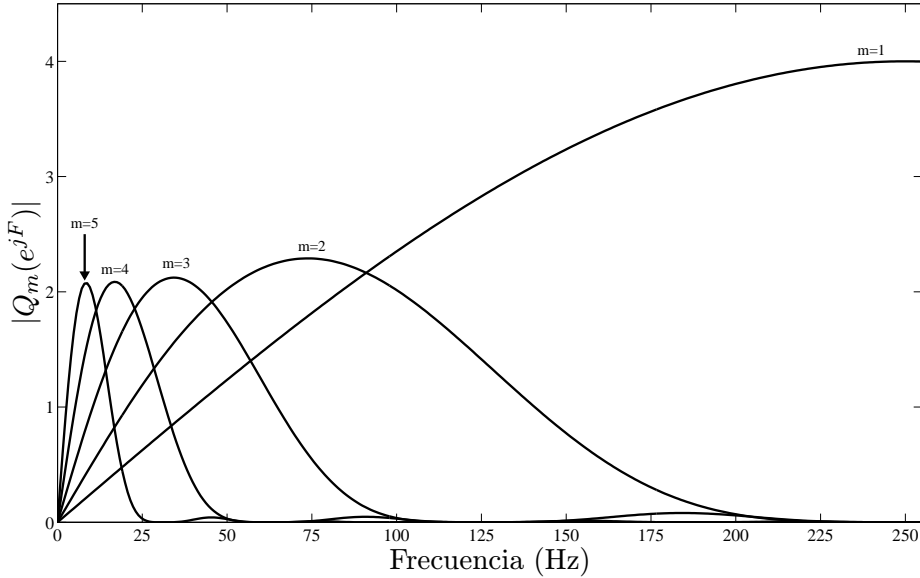


Figura 4.7: Respuesta frecuencial de la DWT para las escalas $a = 2^m$, $m = 1, 2, \dots, 5$ ($F_m = 500$ Hz y $F = \omega/2\pi F_m$, con F en Hz y ω en radianes).

con la función de suavizado $\theta(t)$ para esa escala. Por tanto, los picos en la señal ECG se corresponden con los cruces por cero en la transformada wavelet y los puntos de máxima pendiente en la señal ECG corresponden a los valores máximos y mínimos en la transformada wavelet. Esto se observa en la Figura 4.8 donde se presenta un segmento de señal ECG y la correspondiente transformada wavelet a diferentes escalas. Además si comparamos la respuesta frecuencial del banco de filtros en la Figura 4.7 con la Figura 1.19 donde se muestra el espectro del ECG y sus componentes se observa como la mayor parte de la energía del complejo QRS cae dentro de las cuatro primeras escalas, lo que también se observa en la Figura 4.8 ya que en $W_{25}^y(k)$ apenas se aprecia el QRS.

Para la detección del complejo QRS se debe localizar la muestra correspondiente al pico de la onda principal en cada latido. Como se ilustra en la Figura 4.8 la onda del complejo QRS se refleja en las diferentes escalas como un cruce por cero entre dos máximos locales de signo opuesto. El complejo QRS se detecta usando un algoritmo basado en una aproximación multiescala propuesta por Li y colaboradores [217]. Este algoritmo busca en las diferentes escalas (de 2^1 a 2^4) las “líneas de módulo máximas” que exceden ciertos umbrales proporcionales al RMS. Después se eliminan todas las líneas de módulo máximas que sean redundantes o se encuentren aisladas. Finalmente se marca como el complejo QRS el cruce por cero de la transformada wavelet en la escala 2^1 entre un par máximo positivo-mínimo negativo. El algoritmo no se restringe únicamente a la detección de la onda R, por eso también es posible una detección de onda negativa, donde el cruce por cero se realiza entre un par mínimo negativo-máximo positivo, de forma que el detector funciona

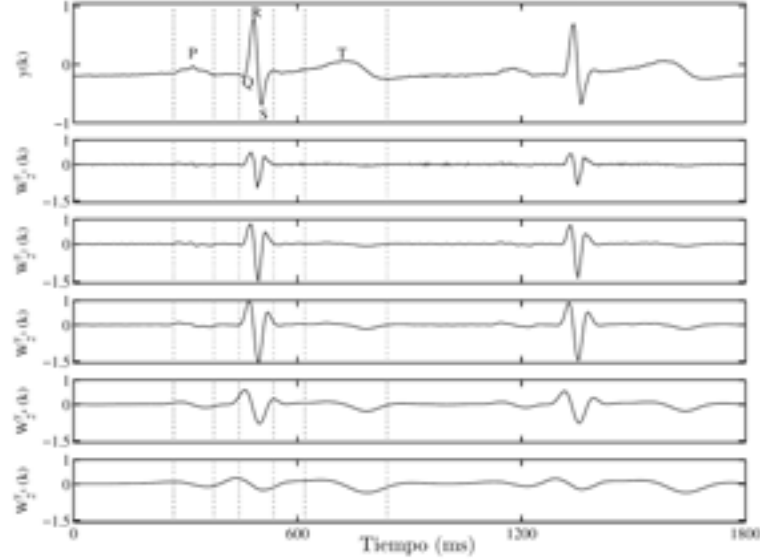


Figura 4.8: Ejemplo de un segmento ECG, $y(k)$, y sus respectivas transformaciones wavelet $W_{2^m}^y(k)$, para las escalas $a = 2^m |_{m=1, \dots, 5}$. Las líneas punteadas verticales muestran los límites del complejo QRS y las ondas P y T.

para diferentes morfologías del ECG. Además otras medidas de protección son tenidas en cuenta como un periodo refractario. En la Figura 4.9, reproducida de [207], se muestra a modo de ejemplo el funcionamiento del detector QRS bajo diferentes condiciones como artefactos de movimiento, ruido muscular, cambios en la línea de base y cambios en la morfología.

Incremento de la resolución temporal

Se ha demostrado que una baja resolución temporal en la determinación de los instantes de ocurrencia de los latidos ocasiona una estimación sesgada de la densidad espectral de potencia de la HRV. El sesgo se debe a la adición de ruido coloreado, con mayor potencia a frecuencias altas y cuya densidad espectral de potencia es proporcional al cuadrado de la resolución temporal con que se han determinado las posiciones de los latidos [218].

A la salida del detector QRS se obtienen un conjunto de anotaciones k_j que indican la muestra en la que se produce el latido j -ésimo. Dado que en la base de datos MSDBII la frecuencia de muestreo de la señal ECG, $x_{\text{ECG}}(k)$, es de 500 Hz, ver Sección 2.3.3, la resolución temporal que se obtiene en la detección de los latidos es de 2 ms. Pese a que frecuencias de muestreo de 500 Hz suelen considerarse validas para el análisis de la HRV, se ha incrementado la resolución temporal en la detección de los latidos mediante un interpolado de la señal $x_{\text{ECG}}^p(k)$ en torno a la detección del QRS. Para cada latido

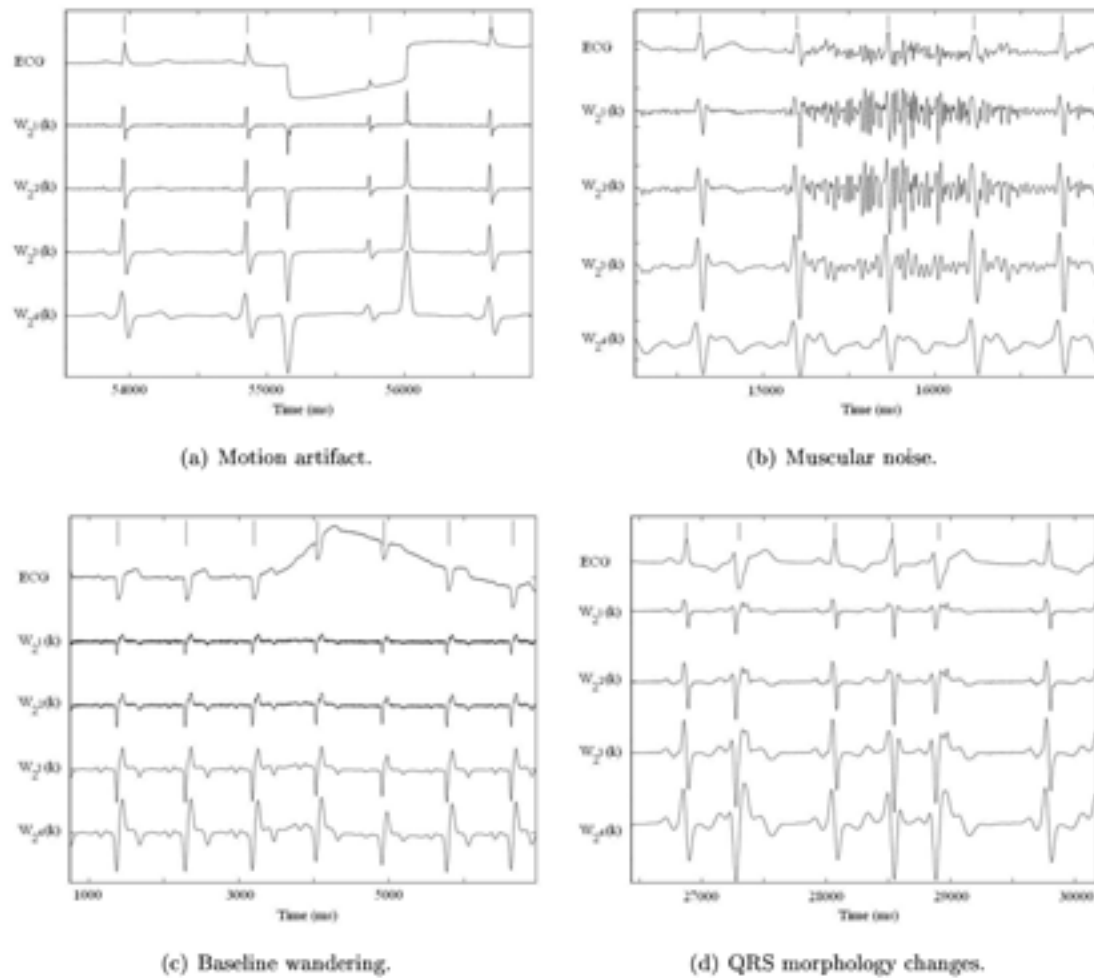


Figura 4.9: Ejemplo de funcionamiento del detector QRS bajo diferentes condiciones (reproducido de [207]): (a) artefactos de movimiento; (b) ruido muscular; (c) cambios en la línea de base; (d) cambios en la morfología. En cada panel se muestra los complejos QRS detectados (líneas verticales), la señal ECG y las cuatro primeras escalas de su transformada wavelet.

j detectado se realizó un interpolado de un segmento de la señal ECG centrado en la muestra k_j de duración 80 ms, que corresponde con la duración media del complejo QRS, mediante splines cúbicas obteniendo una señal ECG interpolada $x_{\text{ECG}}^i(\theta)$, cuya frecuencia de muestreo es de 2000 Hz. A continuación se buscó el máximo o mínimo en el segmento QRS interpolado, en función de la morfología del QRS, obteniendo la muestra θ_j que representa el instante de ocurrencia del latido j -ésimo con una resolución temporal de 0.5 ms.

4.3.3 Representación de la señal de ritmo cardiaco

Supresión de ectópicos

El análisis de la HRV se basa en el estudio de la actividad del nodo SA como fuente de impulsos repetitivos que generan los latidos cardiacos normales. La actividad normal del nodo SA está regulada, entre otros, por el ANS mediante el sistema simpático y el sistema parasimpático. Además del nodo SA existen otros marcapasos latentes en el corazón. Normalmente, una conducción regular del impulso eléctrico desde el nodo SA y el periodo refractario de las células cardiacas impiden que otras fuentes eléctricas que no sean el nodo SA desencadenen un latido, ver Sección 1.5.1. Sin embargo, en algunos casos, estos otros marcapasos pueden interponer un impulso eléctrico adicional generando un latido prematuro, conocido como latido *ectópico*. La fuente que produce el latido ectópico puede encontrarse en cualquier punto del corazón distinto al nodo SA. Dependiendo de la localización de la fuente, el latido ectópico puede presentar una morfología anormal e ir precedido o no por una onda P. Si el origen del latido ectópico se encuentra por encima de los ventrículos se denomina latido prematuro supraventricular (SVPB, *SupraVentricular Premature Beat*) mientras que si el origen está en los ventrículos se denomina latido prematuro ventricular (VPB, *Ventricular Premature Beat*). Generalmente cuando se produce un latido VPB se impide la ocurrencia del siguiente latido sinusal. Aunque el nodo SA realice la descarga eléctrica programada, el impulso no se puede propagar a los ventrículos debido a que los tejidos se encuentran en el periodo refractario. La pausa que resulta entre el VPB y el siguiente latido sinusal se denomina *pausa compensatoria*. Los latidos SVPB generalmente se encuentran asociados a una morfología de la onda P anormal y a una morfología del complejo QRS similar a la de los latidos sinusales. Los latidos SVPB pueden reiniciar la actividad del nodo SA produciendo que el intervalo entre los dos latidos sinusales adyacentes al latido ectópico sea menor que la longitud de dos intervalos RR normales. En la Figura 4.10 se muestran ejemplos de latidos ectópicos de diferentes orígenes.

Además una detección automática del complejo QRS en el ECG puede presentar errores cuyo efecto es similar al de los latidos ectópicos. Un falso positivo en la detección se produce cuando se detecta un falso latido debido al ruido o a una onda T de gran amplitud mientras que un falso negativo se produce cuando un latido real no es detectado debido a una pequeña amplitud del complejo QRS o enmascaramiento por ruido.

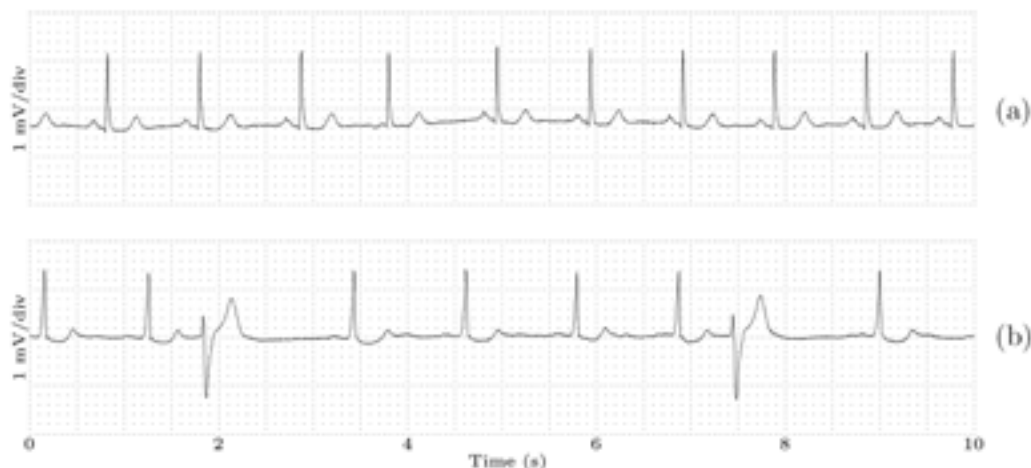


Figura 4.10: Ejemplo de latidos ectópicos de diferentes orígenes (reproducido de [127]). En (a) latido prematuro supraventricular con una pequeña onda P negativa (después del tercer latido sinusal). (b) Latido prematuro ventricular seguido de una pausa compensatoria.

Por tanto existen cuatro tipos diferentes de latidos anómalos, dos debidos a efectos fisiológicos y dos debidos a errores de detección del complejo QRS:

- Latido ectópico que reinicia el nodo SA. Generalmente corresponderá con SVPB.
- Latido ectópico que no reinicia el nodo SA. Generalmente corresponderá con VPB.
- Falso positivo debido a un error de detección.
- Falso negativo debido a un error de detección.

El primer paso para la corrección del efecto de los latidos anómalos es la detección de los mismos, de forma que es necesario un criterio que discrimine entre latidos anómalos y latidos normales o sinusales. El criterio que se ha establecido [219] se basa en que la variación del ritmo cardiaco instantáneo, $r(t)$, debida a los latidos normales que provienen de la actividad del nodo SA está acotada. Se puede por tanto imponer un umbral U a la variación del ritmo cardiaco instantáneo de forma que si esta variación supera el umbral, se detectará una anomalía y posteriormente se evaluará qué latido de los que intervienen es, con mayor probabilidad, el causante de dicha anomalía. El umbral impuesto puede entenderse como la máxima aceleración o deceleración del ritmo cardiaco que puede atribuirse a los latidos normales. Utilizando tres latidos consecutivos, t_{j-1} , t_j , t_{j+1} para estimar la derivada del ritmo cardiaco instantáneo en la posición del j -ésimo latido, $\hat{r}'(t_j)$, mediante la fórmula de interpolación de Lagrange para muestras no uniformemente espaciadas se

puede estimar $\hat{r}'(t_j)$ en el entorno de t_j como (ver [219] para detalles)

$$|\hat{r}'(t_j)| = 2 \left| \frac{t_{j-1} - 2t_j + t_{j+1}}{(t_{j-1} - t_j)(t_{j-1} - t_{j+1})(t_j - t_{j+1})} \right|. \quad (4.42)$$

No habrá latidos anómalos mientras la derivada del ritmo cardiaco instantáneo sea menor que el umbral establecido.

$$|\hat{r}'(t_j)| \leq U. \quad (4.43)$$

Cuando no se cumple la condición 4.43 existe un latido anómalo en t_j o t_{j+1} . Para determinar que tipo de anomalía se está produciendo se chequea nuevamente la condición 4.43 pero en seis situaciones diferentes mediante la inserción de latidos extra, la eliminación de latidos y la modificación de su posición. Cuando se detecta un falso positivo el efecto del latido anómalo se suprime con la simple eliminación del mismo. En el resto de los casos para la generación del ritmo cardiaco únicamente se tienen en cuenta los intervalos RR pertenecientes a latidos normales.

En la Figura 4.11, reproducida de [219], se muestran los diferentes tipos de anomalías: (a) falso positivo; (b) falso negativo; (c) ectópico supraventricular; (d) ectópico ventricular y las señales de ritmo cardiaco sin la corrección de anomalías y una vez corregidas.

En la Figura 4.12 se muestra un ejemplo de corrección de latidos anómalos. En el ejemplo se ha simulado un secuencia de latidos mediante el modelo de modulación en frecuencia de pulsos por integración (IPFM, *Integral Pulse Frequency Modulation*) correspondientes a una señal de ritmo cardiaco sinusoidal. Posteriormente se han añadido cuatro latidos anómalos, uno de cada tipo (ectópico que no reinicia la actividad del nodo SA, latido 18; falso negativo, se pierde el latido 30; falso positivo, se añade un latido después del latido 50; ectópico que reinicia la actividad del nodo SA, en el latido 100), el índice del latido corresponde aproximadamente con el segundo en que se produce puesto que el ritmo cardiaco medio simulado corresponde a 60 latidos por minuto. En (a) se muestra la señal de ritmo cardiaco simulada, en (b) la señal de ritmo cardiaco sin la corrección de los latidos anómalos y en (c) tras la corrección descrita en esta sección.

Señales de ritmo cardiaco

Existen diferentes alternativas para la representación del ritmo cardiaco, donde el objetivo es obtener una señal que refleje con exactitud las variaciones del ritmo cardiaco para poder hacer un análisis adecuado de la HRV. Existen representaciones cuyo punto de partida es la serie de los instantes de ocurrencia del complejo QRS (serie de eventos), mientras que en otras es la serie de los sucesivos intervalos RR. La señal de ritmo cardiaco se basa en los instantes de ocurrencia del complejo QRS, y por tanto, en un proceso en el que se realiza un muestreo en instantes temporales no equiespaciados. Por tanto, es altamente deseable en muchos casos regularizar la frecuencia de muestreo de la señal de ritmo cardiaco para hacer la señal compatible con multitud de métodos de análisis que requieren un señal muestreada uniformemente. Es importante no confundir la frecuencia de

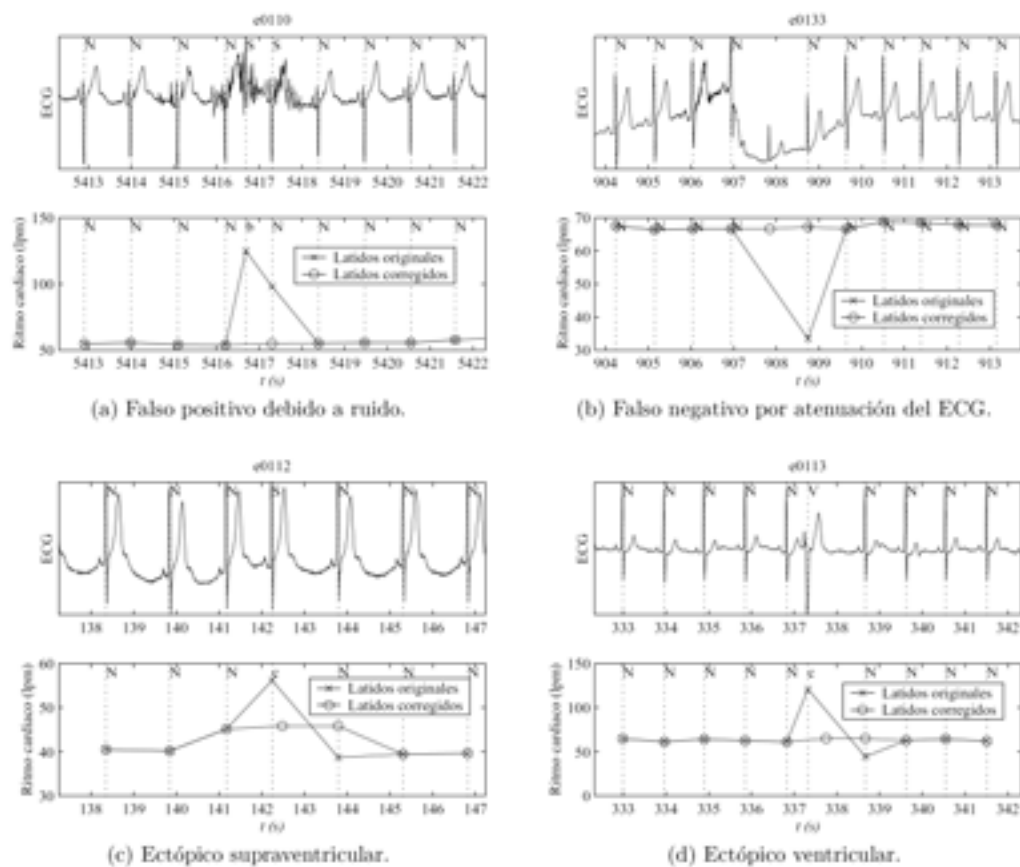


Figura 4.11: Ejemplo de corrección de latidos anómalos (reproducido de [219]). En cada panel superior se muestra el intervalo ECG y el código de cada latido (N normal, V ventricular, S supra-ventricular). Los paneles inferiores muestran el ritmo cardiaco obtenido con los latidos originales y tras la corrección.

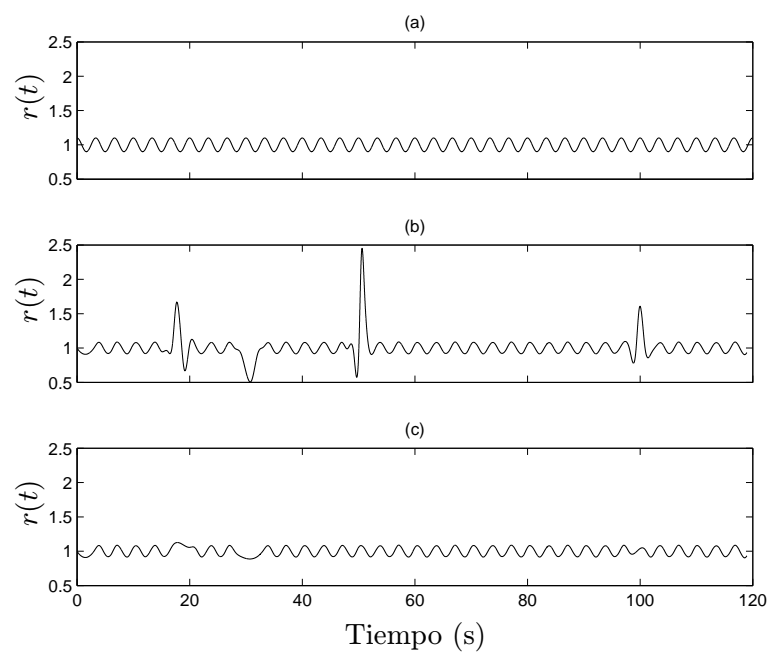


Figura 4.12: Ejemplo de corrección de latidos anómalos. En (a) se ha simulado una señal de ritmo cardíaco sinusal. En (b) se muestra la señal de ritmo cardíaco que se obtiene tras añadir anomalías en los segundos 18, 30, 50 y 100 y en (c) la señal de ritmo cardíaco una vez corregidas las anomalías.

muestreo inherente del corazón con la utilizada en la digitalización de la señal ECG. Cabe señalar que mientras la frecuencia de muestreo del ECG suele encontrarse por encima de los 500 Hz, la señal de ritmo cardiaco muestreada equiespaciadamente presenta una frecuencia de muestreo típica de unos pocos Hercios. Esta baja frecuencia de muestreo permite caracterizar completamente la HRV con una reducción significativa del número de muestras en el análisis reduciendo el coste computacional del mismo.

La frecuencia de muestreo de la señal ECG determina la resolución del instante de ocurrencia del complejo QRS, θ_j , que si es lo suficientemente elevada se puede reemplazar por su equivalente en tiempo continuo t_j .

A continuación se presenta una visión general de diferentes señales de representación de ritmo cardiaco.

- *Tacograma de intervalos.* La señal tacograma de intervalos $d_{IT}(j)$ es una señal en tiempo discreto de los sucesivos intervalos RR

$$d_{IT}(j) = t_j - t_{j-1}, \quad j = 1, \dots, M. \quad (4.44)$$

Siendo t_0, \dots, t_M el conjunto de los instantes de ocurrencia de los latidos.

- *Tacograma del inverso de los intervalos.* La señal tacograma del inverso de los intervalos $d_{IIT}(j)$ es también una señal en tiempo discreto que representa el inverso de los sucesivos intervalos RR

$$d_{IIT}(j) = \frac{1}{t_j - t_{j-1}}, \quad j = 1, \dots, M. \quad (4.45)$$

- *Función de intervalos.* La señal función de intervalos $d_{IF}(t)$ es una señal en tiempo continuo en la que el complejo QRS en el instante t_j se representa con la función impulso unidad $\delta(t - t_j)$ escalada en función de la longitud del intervalo RR previo,

$$d_{IF}^u(t) = \sum_{j=1}^M (t_j - t_{j-1}) \delta(t - t_j) = \sum_{j=1}^M d_{IF}(t) \delta(t - t_j). \quad (4.46)$$

Donde el superíndice u denota que se trata de una señal muestreada no uniformemente.

- *Función del inverso de los intervalos.* La señal función del inverso de los intervalos $d_{IIF}(t)$ es una señal en tiempo continuo en la que el complejo QRS en el instante t_j se representa con la función impulso unidad $\delta(t - t_j)$ escalada en función del inverso de la longitud del intervalo RR previo,

$$d_{IIF}^u(t) = \sum_{j=1}^M \frac{1}{(t_j - t_{j-1})} \delta(t - t_j) = \sum_{j=1}^M d_{IIF}(t) \delta(t - t_j). \quad (4.47)$$

- *Serie de eventos.* La señal serie de eventos $d_{SE}(t)$ es una señal de tiempo continuo que consiste en un tren de deltas situadas cada una en el instante de ocurrencia de cada latido

$$d_{SE}^u(t) = \sum_{j=1}^M \delta(t - t_j). \quad (4.48)$$

- *Temporización cardiaca.* La señal temporización cardiaca $d_{HT}(t)$ es una señal de tiempo continuo definida como la desviación del latido j respecto de su instante de ocurrencia esperado, que está relacionado con la longitud media del intervalo RR, T_I , y que en términos matemáticos se expresa como

$$d_{HT}^u(t) = \sum_{j=1}^M (j T_I - t_j) \delta(t - t_j) = \sum_{j=1}^M d_{HT}(t) \delta(t - t_j). \quad (4.49)$$

Una de las mayores limitaciones de las señales $d_{IT}(j)$ y $d_{ITT}(j)$ es que se encuentran indexadas por el número de intervalo en lugar del número de muestras como suele ser el caso de señales en tiempo discreto. Por tanto el análisis espectral de estas señales no puede ser expresado en unidades de “ciclos por segundo” (Hercios), sino que tiene que ser expresado en “ciclos por intervalo”. Además si se quiere realizar un análisis de correlación cruzada entre la señal de ritmo cardiaco y otra señal fisiológica es necesario transformarlas en una señal de tiempo continuo muestreada uniformemente.

En un estudio comparativo de las diferentes señales de representación del ritmo cardiaco basado en el modelo IPFM [147] se demostró que los mejores resultados se obtienen para las señales $d_{HT}(t)$ y $d_{IFF}(t)$. Pese a que los resultados de la señal $d_{HT}(t)$ se mostraron ligeramente superiores, en esta tesis se decidió utilizar la señal $d_{IFF}(t)$, dadas sus buenas prestaciones y sencillez de cálculo.

Obtención de la señal de ritmo cardiaco

Una vez detectados los instantes de ocurrencia de los latidos, habiendose incrementado la resolución temporal, θ_j , se detectan los latidos anómalos. A continuación se obtiene la señal de ritmo cardiaco $d_{IFF}^u(t)$ teniendo en cuenta únicamente los intervalos RR correspondientes a latidos normales. Finalmente se realiza un interpolado mediante splines cúbicas para la obtención de la señal de ritmo cardiaco uniformemente muestreada a 2 Hz, $d_{IFF}(m)$.

4.3.4 Análisis frecuencial de la HRV

Para el análisis frecuencial de la HRV, y dado su carácter no estacionario, se utilizó una transformación tiempo-frecuencia basada en la pseudo Wigner-Ville suavizada. La elección de este método de entre los descritos en la Sección 4.2 se fundamenta principalmente en el hecho de que presenta una buena resolución tanto temporal como frecuencial, además permite un control independiente del filtrado en tiempo y en frecuencia. La señal de HRV

durante un evento DAP asociado a una apnea presenta una componente de HF, que es debida a la respiración, y una componente de LF, que es debida al efecto del arousal asociado al evento DAP y que solo aparece durante el mismo.

La Figura 4.13 muestra una señal de HRV real durante un evento DAP asociado a apnea y su correspondiente distribución pseudo Wigner-Ville suavizada, donde puede apreciarse cómo la componente HF presenta una frecuencia aproximadamente constante y que aparece una componente de LF durante el evento DAP. En la Figura 4.14 se muestra otra representación de la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada durante el mismo evento DAP.

En un estudio realizado por Mendez y colaboradores del Politécnico de Milan [220], en el que tuve la ocasión de colaborar en el marco de una estancia de investigación, se presenta un estudio de simulación de la HRV durante arousals. En este estudio se modela la HRV durante un arousal como una señal bi-componente, formada por la suma de una función sinusoidal y una Gaussiana modulada

$$d_{\text{HF}}(m) = \sin(2\pi F_{\text{HF}} m T_m) + \frac{a_0}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\left(\frac{(mT_m - \mu)^2}{2\sigma^2}\right)} \sin(2\pi F_{\text{LF}} m T_m) \quad (4.50)$$

donde T_m es el periodo de muestreo y los valores de los diferentes parámetros fueron $F_{\text{HF}}=0.25$ Hz, $F_{\text{LF}}=0.05$ Hz y $\sigma=3.5$ s. El valor de F_{HF} se corresponde con un valor típico de la frecuencia respiratoria, el de F_{LF} con la componente de baja frecuencia que aparece durante los arousal y la varianza de la función gaussiana σ^2 se seleccionó para simular aproximadamente la duración de un arousal. En la Figura 4.15 se muestra la SPWD de la señal simulada, donde se pueden apreciar sus semejanzas con la Figura 4.13 que corresponde a una señal real.

En este estudio se compararon diferentes distribuciones de la clase de Cohen como la pseudo Wigner-Ville suavizada, la Choi-Williams y la Born-Jordan para analizar el efecto de los términos interferentes, así como la ventaja de realizar el análisis tiempo-frecuencia sobre la señal analítica del ritmo cardiaco, mediante la transformada de Hilbert. Los mejores resultados se obtuvieron para la distribución SPWD sobre la señal analítica del ritmo cardiaco con unas ventanas de suavizado de tipo Hamming de duración 5.25 s para el suavizado temporal, $g(t)$ y 32.25 s para el suavizado frecuencial $h(u)$.

Por tanto, para el análisis frecuencial de la señal de ritmo cardiaco $d_{\text{HF}}(m)$ en primer lugar se suprime la media para quedarnos únicamente con la HRV, $d_{\text{HRV}}(m)$,

$$d_{\text{HRV}}(m) = d_{\text{HF}}(m) - \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M d_{\text{HF}}(i). \quad (4.51)$$

Seguidamente se calcula la señal analítica de la HRV, $a_{d_{\text{HRV}}}(m)$, para reducir los términos interferentes. La señal analítica se define como

$$a_{d_{\text{HRV}}}(m) = d_{\text{HRV}}(m) + j\hat{d}_{\text{HRV}}(m). \quad (4.52)$$

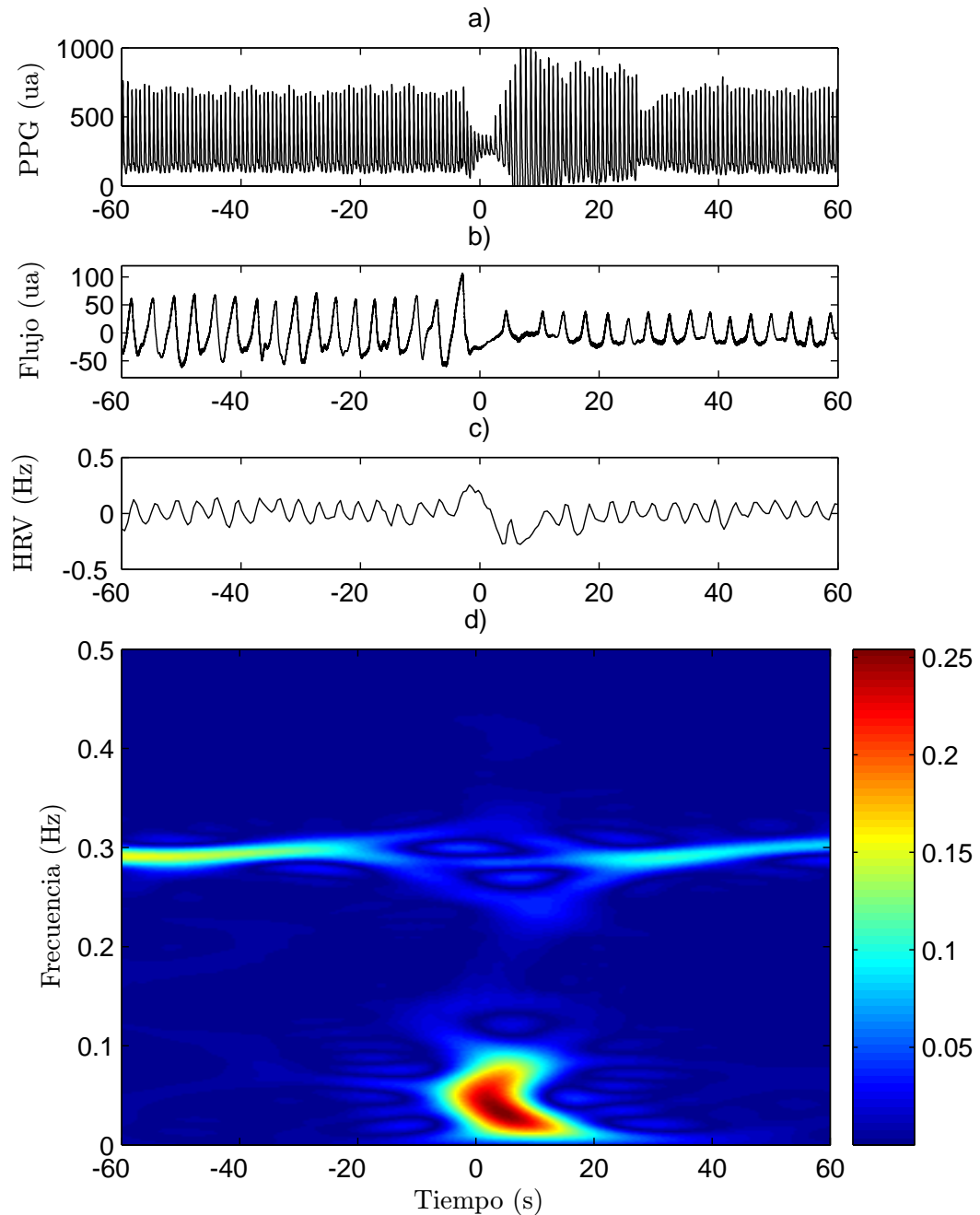


Figura 4.13: HRV durante un evento DAP real asociado a apnea. Señal PPG con un marcado evento DAP en (a). En (b) señal de flujo respiratorio con una apnea en torno al instante de referencia. Señal HRV en (c) y su SPWD en (d).

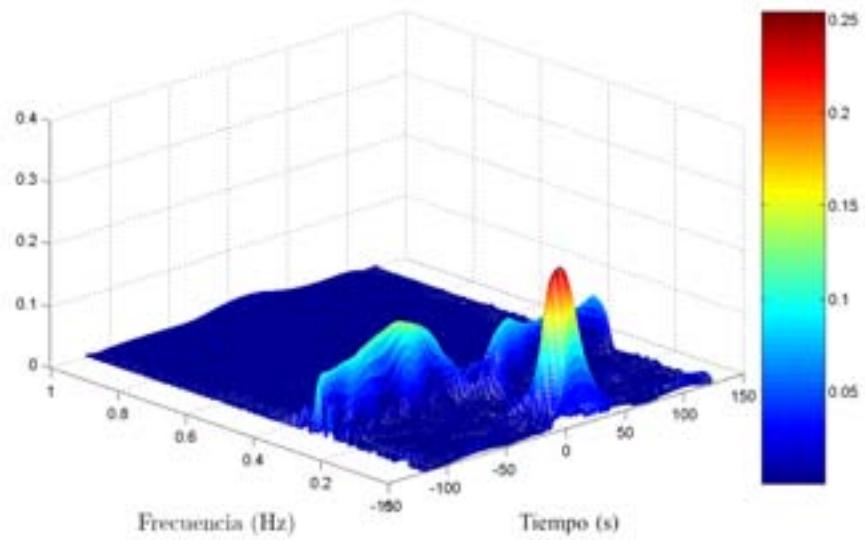


Figura 4.14: SPWD de la HRV durante un DAP asociado a apnea.

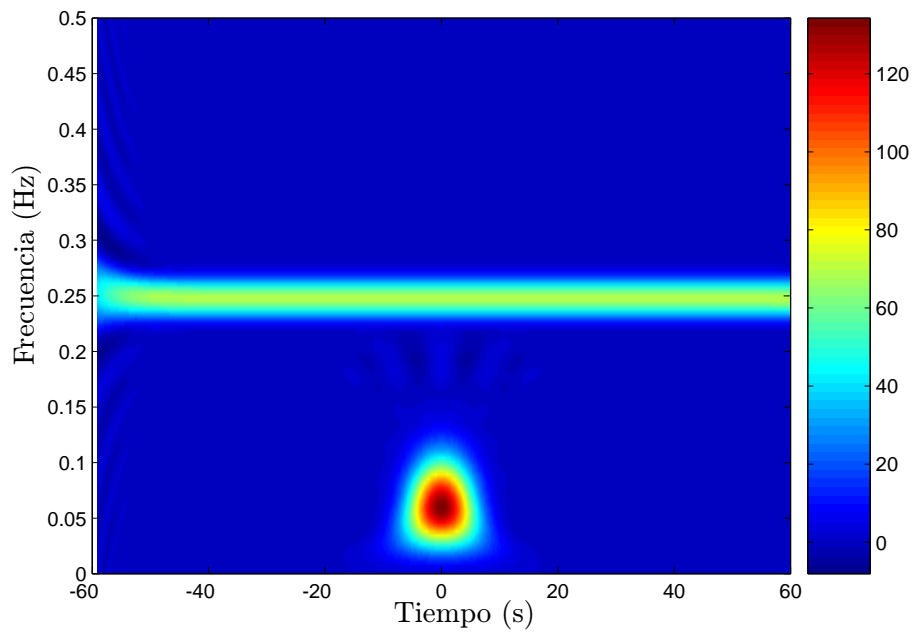


Figura 4.15: SPWD de una señal HRV simulada.

donde $\hat{d}_{\text{HRV}}(m)$ representa la transformada de Hilbert de la señal HRV. En el dominio frecuencial equivale a

$$A_{d_{\text{HRV}}}(\omega) = 2D_{\text{HRV}}(\omega)U(\omega) \quad (4.53)$$

donde $U(\omega)$ es la función escalón en el dominio frecuencial y $A_{d_{\text{HRV}}}(\omega)$ y $D_{\text{HRV}}(\omega)$ son las transformadas de Fourier de $a_{d_{\text{HRV}}}(m)$ y $d_{\text{HRV}}(m)$, respectivamente. De esta forma se suprimen las componentes frecuenciales asociadas a las frecuencias negativas reduciéndose así los términos interferentes como ya se comentó en la Sección 4.2.2. El cálculo de la señal analítica $a_{d_{\text{HRV}}}(m)$ se ha realizado en el dominio frecuencial mediante la transformada rápida de Fourier (FFT, *Fast Fourier Transform*).

Después se obtiene la representación tiempo-frecuencia de $a_{d_{\text{HRV}}}(m)$ mediante la SPWD discreta de $2L$ puntos, $P_{\text{HRV}}(m, l)$, usando la expresión 4.23. Finalmente se calcula la potencia en cada una de las bandas típicas del análisis de la HRV (VLF, LF, HF) para cada instante de tiempo obteniendo $\mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{HRV}}(m)$, $\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{HRV}}(m)$ y $\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{HRV}}(m)$

$$\mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{HRV}}(m) = \frac{1}{2L} \sum_{l=0,003L/(F_m/2)}^{l=0,04L/(F_m/2)} P_{\text{HRV}}(m, l) \quad (4.54)$$

$$\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{HRV}}(m) = \frac{1}{2L} \sum_{l=0,04L/(F_m/2)}^{l=0,15L/(F_m/2)} P_{\text{HRV}}(m, l) \quad (4.55)$$

$$\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{HRV}}(m) = \frac{1}{2L} \sum_{l=0,15L/(F_m/2)}^{l=0,5L/(F_m/2)} P_{\text{HRV}}(m, l). \quad (4.56)$$

También se calculó la potencia en cada banda normalizada con respecto a la potencia total, $\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{HRV}}(m)$,

$$\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{HRV}}(m) = \mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{HRV}}(m) + \mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{HRV}}(m) + \mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{HRV}}(m) \quad (4.57)$$

$$\mathcal{P}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{HRV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{HRV}}(m)} \quad (4.58)$$

$$\mathcal{P}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{HRV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{HRV}}(m)} \quad (4.59)$$

$$\mathcal{P}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{HRV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{HRV}}(m)} \quad (4.60)$$

y el ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}}(m)$,

$$\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{HRV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{HRV}}(m)}. \quad (4.61)$$

En la Figura 4.16 se muestra la potencia de la HRV en cada una de las bandas para la señal real del evento DAP representado en la Figura 4.13.

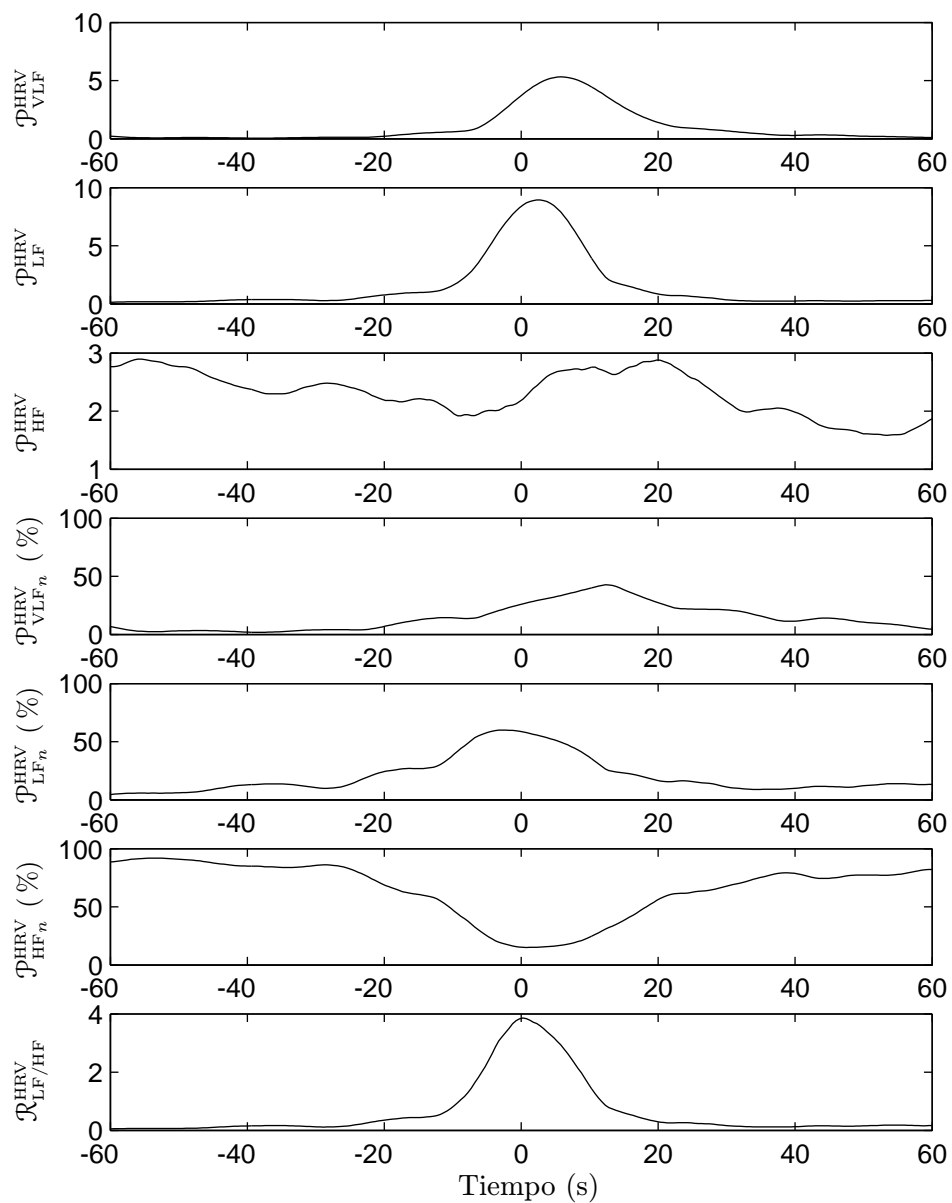


Figura 4.16: Potencia de la HRV en cada una de las bandas frecuenciales durante un DAP asociado a apnea.

4.4 Análisis estadístico de la HRV durante eventos DAP

El objetivo de este capítulo es analizar si la HRV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no. Para ello se definieron un conjunto de índices, tanto temporales como frecuenciales, de la HRV y se realizó un estudio estadístico para ver la evolución temporal de los mismos y si presentaban diferencias estadísticamente significativas entre los DAP asociados a apnea de los que no.

4.4.1 Agrupación de eventos DAP en función de los marcadores apnéicos

El primer paso para el análisis estadístico es definir unos grupos de eventos DAP donde se conozca si están asociados a apneas. Es decir, un conjunto de DAPs que servirán de referencia en el análisis estadístico y posterior proceso de clasificación.

Se aplicó el detector de eventos DAP, descrito en la Sección 3.2.1, a la señal PPG de los registros polisomnográficos de niños de la base de datos DBMSII. A continuación se extrajeron fragmentos de 5 minutos de duración centrados en el inicio de la detección del evento DAP de las señales ECG, PPG, SaO₂, flujo respiratorio y esfuerzo abdominal. De estos fragmentos, se seleccionaron aleatoriamente algunos de los que presentaban patrones claros y se agruparon en 5 grupos de características similares en función de los criterios utilizados en la definición de las apneas [9].

Un total de 268 eventos DAP fueron agrupados en: Grupo 1 (G₁) cuando la SaO₂ disminuye al menos un 3% y no hay una clara reducción del flujo respiratorio. Grupo 2 (G₂) cuando el flujo respiratorio se reduce en más de un 50% con respecto al nivel basal durante al menos 5 segundos pero no hay disminución de la SaO₂. Grupo 3 (G₃) cuando el flujo respiratorio disminuye en más de un 50% respecto a la línea de base y está acompañado de una desaturación de oxígeno de al menos un 3%. Grupo 4 (G₄) cuando el evento DAP no tiene asociada ni una reducción del flujo respiratorio ni de la SaO₂. Finalmente, el grupo 5 (G₅) cuando el DAP no presenta ni una reducción del flujo respiratorio ni de la saturación de oxígeno pero se da un cambio en el patrón respiratorio. En la Figura 4.17 se muestran ejemplos representativos de las señales de flujo respiratorio, esfuerzo abdominal, SaO₂, PPG y ECG para cada uno de los grupos definidos. Los grupos G₁, G₂ y G₃ se pueden agrupar en un único grupo que denotaremos G_a (grupo apnéico) al igual que G₄ y G₅ que se pueden unir en un único grupo que denotaremos G_n (grupo no apnéico). En la Tabla 4.1 se presenta un resumen de los eventos DAP en cada grupo.

4.4.2 Conjunto de índices

Para cuantificar las variaciones autonómicas que se producen durante los DAP, asociados o no a reducciones del flujo respiratorio, desaturaciones de oxígeno o a ningún cambio en los patrones respiratorios, se definieron cuatro ventanas temporales en instantes específicos respecto al inicio del evento DAP. Como referencia temporal se considera el inicio del evento DAP. Así las ventanas de análisis se definen como sigue: a) Ventana de referencia

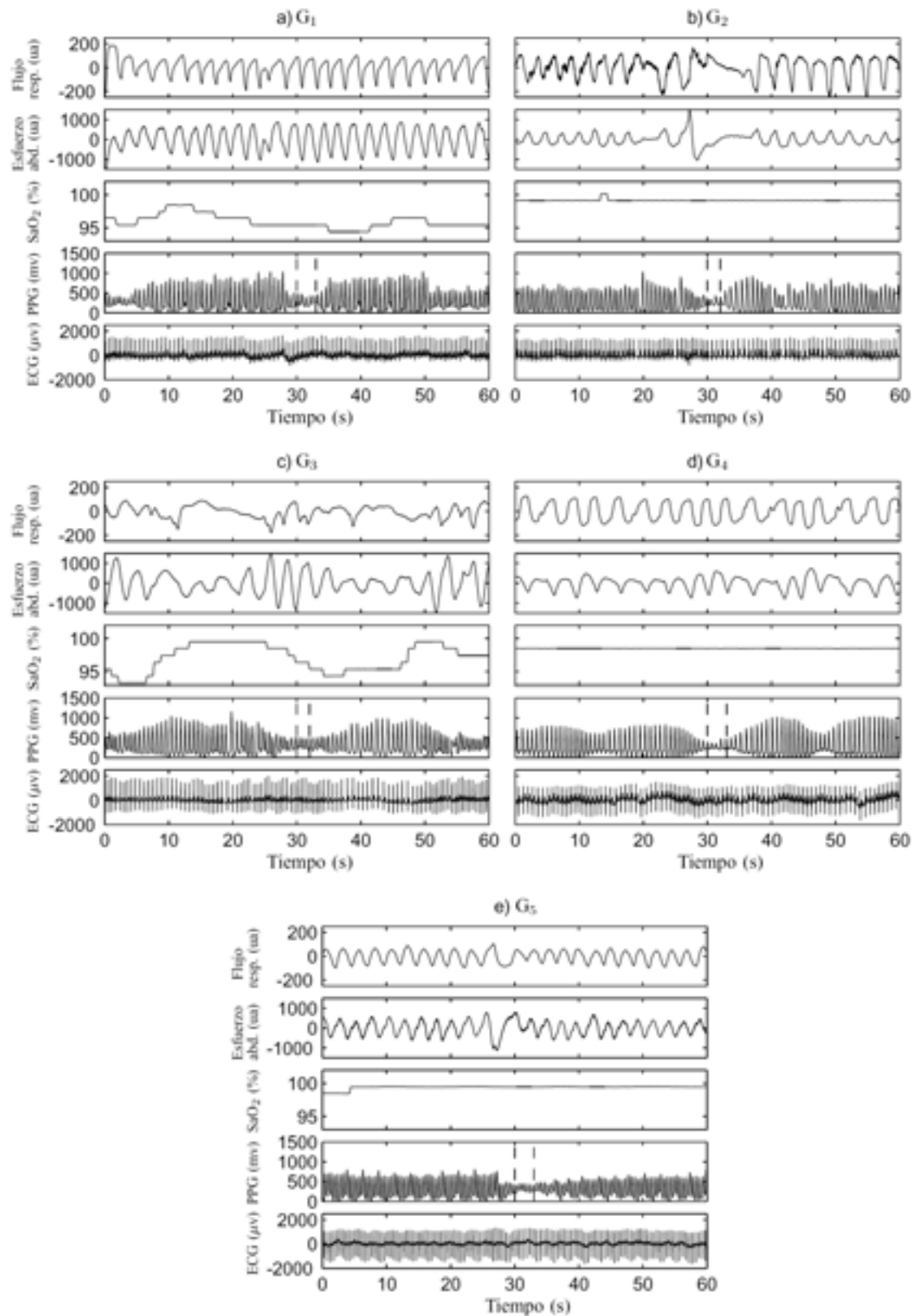


Figura 4.17: Ejemplos de eventos DAP para cada uno de los grupos definidos. El inicio y fin del evento DAP (según el detector DAP) está marcado con líneas discontinuas.

Tabla 4.1: Número de eventos DAP en cada grupo

Diagnóstico clínico	Grupo DAP					Total
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	
Normal	4	32	5	76	31	148
OSAS	44	21	33	11	11	120
Total	48	53	38	87	42	268

(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 a las tres anteriores. La Figura 4.18 muestra la media \pm la desviación estándar de las señales de ritmo cardiaco, $d_{\text{IIF}}(m)$, de los 268 eventos DAP clasificados como apnéicos o no apnéicos y las ventanas de análisis definidas.

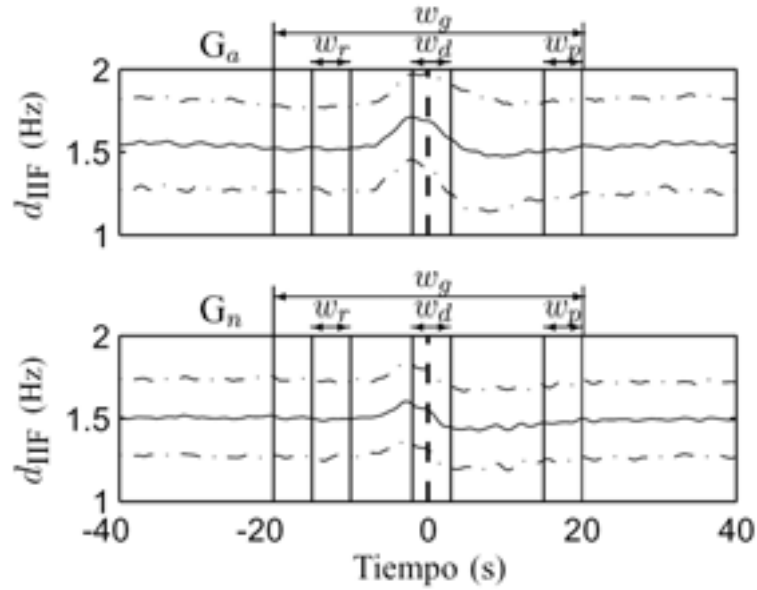


Figura 4.18: $d_{\text{IIF}}(m)$ media \pm D.E. para eventos DAP apnéicos y no apnéicos. Ventanas de análisis (w_r referencia, w_d DAP, w_p posterior, w_g global). La línea punteada indica el inicio del DAP.

Para eliminar la variabilidad entre sujetos de los índices temporales, las señales de ritmo cardiaco se normalizaron para cada evento DAP suprimiendo el valor medio y dividiendo por la varianza de la señal en fragmentos de 5 minutos de duración y centrados en el

inicio del DAP, obteniéndose para cada evento DAP un fragmento de la señal de ritmo cardiaco normalizada, $d_{\text{IIF}_n}(m)$. Para cada evento DAP se definieron un conjunto de índices en función de la HRV, tanto temporales como frecuenciales, en base a la media y la desviación estándar de las diferentes señales en cada una de las ventanas de análisis w , con $w \in \{w_r, w_d, w_p, w_g\}$:

- Índices temporales.
 - Media de la señal de ritmo cardiaco normalizada en la ventana de análisis, $\bar{d}_{\text{IIF}_n}^w$
 - Desviación estándar de la señal de ritmo cardiaco normalizada en la ventana de análisis, $\sigma_{\text{dIIF}_n}^w$
- Índices frecuenciales.
 - Media de la potencia normalizada de la HRV en la banda de muy baja frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^w}$
 - Media de la potencia normalizada de la HRV en la banda de baja frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^w}$
 - Media de la potencia normalizada de la HRV en la banda de alta frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^w}$
 - Media del ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}^w}$
- Índices incrementales. Además de los índices anteriormente definidos, se consideró para los índices promediados las diferencias entre las ventanas de referencia y durante el DAP y las diferencias entre las ventanas de referencia y la ventana posterior al DAP.
 - Índices incrementales en tiempo. $\Delta \bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_r-w_d}$ y $\Delta \bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_r-w_p}$
 - Índices incrementales en frecuencia. $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$, $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$, $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$, $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$, $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$, $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$, $\Delta \bar{\mathcal{R}}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$ y $\Delta \bar{\mathcal{R}}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$

El número total de índices del estudio es 34.

4.4.3 Test estadísticos

Finalmente se realizaron un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis. Uno para analizar la evolución temporal de los índices durante el DAP y otro para comparar las diferencias entre los distintos grupos (G_1 - G_5) para cada índice. Para cada uno de los dos test se aplicó posteriormente un análisis post-hoc para determinar entre que pares existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

4.5 Análisis discriminante

El objetivo del análisis discriminante es el clasificar objetos (DAP en nuestro caso) en un grupo de varios existentes en base a un conjunto de características que describen a los objetos (los índices definidos en la sección anterior). Los grupos son conocidos o predeterminados (G_a y G_n , en nuestro caso).

El análisis discriminante implica obtener un valor teórico en función de las variables independientes que discrimine entre los grupos definidos a priori. La discriminación se lleva a cabo estableciendo las ponderaciones del valor teórico para cada variable de forma que maximicen la varianza entre-grupos frente a la varianza intra-grupos.

En la Figura 4.19 se ilustra gráficamente el análisis discriminante de dos grupos (g_a y g_b) con dos variables (y_1 e y_2). En la figura de ejemplo se ha representado en un diagrama de dispersión la relación entre la variable y_1 con la variable y_2 para cada objeto de los dos grupos. Los puntos pequeños representan las medidas de las variables para los miembros del grupo g_b y los grandes para los del grupo g_a . De la distribución de los datos se observa que la variable y_2 es mucho más adecuada para la clasificación, aunque la variable y_1 también presenta información útil. Si se proyectan los datos sobre el eje f mediante la función discriminante se obtiene una nueva variable para cada objeto con un menor error en la clasificación que si se hiciera con cualquier otra combinación lineal de las variables independientes. Las distribuciones de la nueva variable para cada uno de los grupos se han representado mediante g'_a y g'_b , donde la zona sombreada corresponde con el error que se comete. Esta zona sombreada es la menor que se obtendría si se dibujase cualquier otra línea de separación a través del diagrama de dispersión.

Para realizar el análisis es necesario dar respuesta a dos cuestiones:

- ¿Cuál es el conjunto de características que mejor determina la pertenencia a los grupos de los objetos?
- ¿Cuál es la regla o modelo de clasificación que mejor separa los grupos?

El primer objetivo es la selección de características y el segundo es la clasificación.

4.5.1 Selección de características

En el análisis discriminante podrían incluirse todas las variables de que se disponga en el estudio para tener mayor número de grados de libertad en las funciones discriminantes, y obtener así una mejor clasificación. Sin embargo, es razonable pensar que el modelo debe ser construido partiendo de un número de variables relativamente pequeño respecto al número de objetos que se van a emplear para estimar las funciones discriminantes, conocidos como datos de entrenamiento, y que contenga sólo las variables que son significativas para la clasificación y no variables redundantes. De hecho, el uso de un número excesivo de variables con respecto al número de objetos lleva a una estimación sesgada de las funciones discriminantes, que disminuye su capacidad de clasificación de nuevos objetos.

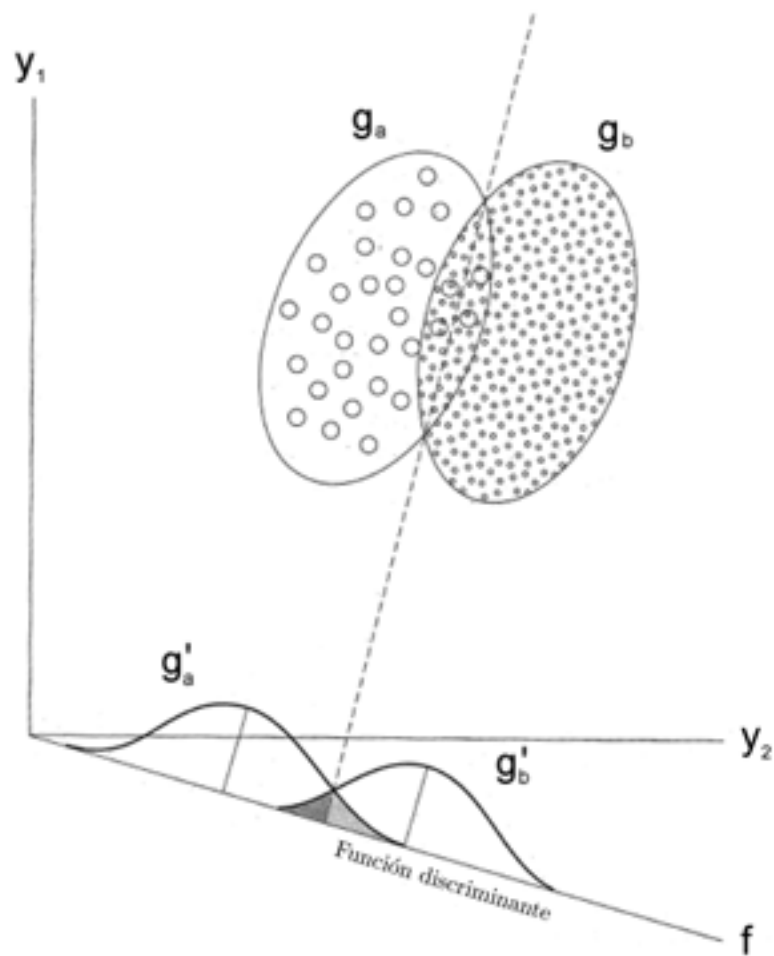


Figura 4.19: Ilustración gráfica del análisis discriminante de dos grupos.

Una regla comúnmente aceptada y ampliamente utilizada es que el número de variables de clasificación sea menor que la raíz cuadrada del número de objetos del grupo más pequeño.

Una posibilidad es analizar todas las posibles combinaciones de variables. Sin embargo, con d variables hay un total de $(2^d - 1)$ subconjuntos, en nuestro caso $d=34$ lo que hace un total de más de $17 \cdot 10^9$ subconjuntos de variables. Algunos métodos ayudan en la búsqueda como por ejemplo el saber que si un conjunto de variables en particular no presenta diferencias significativas en la discriminación, ningún subconjunto del mismo las presentará. Aún así resulta imposible en la práctica estudiar todas las posibles combinaciones por lo que normalmente se emplean métodos donde se explora una cantidad menor de subconjuntos.

Existen diferentes métodos para la selección de características como el análisis mediante componentes principales (PCA, *Principal Component Analysis*), métodos por pasos o análisis estadísticos entre los que se encuentran los basados en la lambda de Wilks, la V de Rao, la distancia de Mahalanobis, el estadístico F y la suma de varianzas no explicada [221].

Los métodos de inclusión por pasos (*stepwise*) permiten obtener una reducción en el número de variables implicadas en la discriminación mediante una clasificación selectiva. En estos métodos en cada paso se van añadiendo nuevas variables (*forward*) de forma que obtenemos en cada paso el conjunto de variables con mayor poder discriminante según un determinado criterio estadístico. Es decir en cada paso se analiza si la nueva variable aporta algo a la clasificación. Otra opción es comenzar con todas las variables e ir excluyendo secuencialmente alguna (*backward*). Estos métodos por pasos permiten una búsqueda restringida del total de subconjuntos existentes, pero no garantizan que encuentren el “mejor” conjunto de variables, ya que al ir añadiendo variables de una en una se pueden perder variables que conjuntamente son relevantes, por eso algunos métodos exploran la inclusión de conjuntos de variables, por ejemplo en parejas. Una desventaja de los métodos *forward* es que una vez incluida una variable esta no se puede eliminar aunque posteriormente pueda resultar superflua debido a la inclusión de otras variables, esto a motivado la aparición de algoritmos que combinan la búsqueda *forward* y *backward*.

En nuestro caso se ha empleado un método por pasos *forward* para la selección de características, donde para cada variable que se añade se evalúan las prestaciones del clasificador en términos de máxima *Acc* sobre el conjunto de DAPs de entrenamiento, de los que se conoce a que grupo pertenecen y que se definieron en la Sección 4.4.1. En la evaluación de las prestaciones del clasificador se ha utilizado la técnica *leave-one-out* (dejar uno fuera) que consiste en quitar un evento DAP del conjunto de entrenamiento, entrenar el clasificador con el resto de eventos y clasificar el evento que se ha extraído, evaluando el error o acierto cometido por el clasificador. Este proceso se repite para todos los DAP del conjunto de entrenamiento extrayendo cada vez un DAP diferente, de forma que al final se computa en número de *TP*, *TN*, *FP* y *FN* y a partir de estos la *Acc* que se obtiene al incluir la nueva variable.

4.5.2 Clasificación

En el análisis discriminante, la variable dependiente g es el grupo y las variables independientes y son las características de los objetos. La variable dependiente es siempre categórica (escala nominal) mientras que las variables independientes pueden pertenecer a cualquier escala de medición. En nuestro caso $g \in \{g_a, g_n\}$ e $\mathbf{y}_k = [y_{1k}, y_{2k}, \dots, y_{dk}]$ un vector línea con d valores donde cada columna representa una característica del DAP k -ésimo. d será el número de índices considerados en la clasificación que habrá sido determinado en el proceso de selección de características, en el caso de utilizar todas las características disponibles en nuestro caso sería $d=34$.

Si asumimos que los grupos son separables linealmente, podemos utilizar un modelo lineal, es lo que se conoce como análisis discriminante lineal (LDA, *Linear Discriminant Analysis*). Que sean separables linealmente implica que los grupos se pueden separar utilizando una combinación lineal de las características que describen a los objetos. Si únicamente hay dos características, los separadores entre los grupos corresponderán a líneas, como en el ejemplo de la Figura 4.19, mientras que si son tres características, los separadores serán planos y en caso de ser más de tres serán hiperplanos.

Análisis lineal discriminante

Usando el criterio de minimizar el error total de clasificación lo que se hace es reducir lo máximo posible el número de objetos clasificados erróneamente. El error total de clasificación se puede interpretar como las prestaciones de la regla de decisión en una muestra aleatoria de objetos si es suficientemente amplia. Es decir, como la probabilidad de que la regla de decisión bajo consideración clasifique erróneamente un objeto. Por tanto, la regla de decisión asigna los objetos al grupo con mayor probabilidad condicionada. Esto se conoce como la regla de Bayes y es la que minimiza el error. Si existen G grupos, la regla de Bayes asigna el objeto k -ésimo al grupo g_i cuando

$$P(g_i|\mathbf{y}_k) > P(g_j|\mathbf{y}_k), \quad \forall j \neq i. \quad (4.62)$$

Queremos conocer la probabilidad $P(g_i|\mathbf{y}_k)$ de que un objeto k pertenezca al grupo g_i , dado un conjunto de medidas \mathbf{y}_k . Sin embargo, en la práctica el cálculo de $P(g_i|\mathbf{y}_k)$ es complicado. Lo que podemos conocer es la probabilidad de obtener un conjunto particular de medidas \mathbf{y}_k dado que el objeto k pertenece al grupo g_i , $P(\mathbf{y}_k|g_i)$. Por ejemplo, una vez que sabemos que un evento DAP pertenece al grupo G_a o G_n podemos obtener los índices o medidas del DAP.

Afortunadamente, existe una relación entre las dos probabilidades condicionadas conocida como el teorema de Bayes

$$P(g_i|\mathbf{y}_k) = \frac{P(\mathbf{y}_k|g_i)P(g_i)}{\sum_{\forall m} P(\mathbf{y}_k|g_m)P(g_m)}. \quad (4.63)$$

Donde $P(g_i)$ es la probabilidad a priori del grupo g_i y puede ser evaluada de forma práctica como

$$P(g_i) = \frac{N_i}{N} \quad (4.64)$$

donde N_i es el número de vectores de entrenamiento pertenecientes al grupo g_i y N el número de vectores de entrenamiento total. En la práctica se puede asumir que la probabilidad a priori es igual para todos los grupos o calcularla en función del número de objetos en cada grupo.

Aplicando la regla de Bayes, según 4.63, asignaremos el objeto k -ésimo al grupo g_i si

$$\frac{P(\mathbf{y}_k|g_i)P(g_i)}{\sum_{\forall m} P(\mathbf{y}_k|g_m)P(g_m)} > \frac{P(\mathbf{y}_k|g_j)P(g_j)}{\sum_{\forall m} P(\mathbf{y}_k|g_m)P(g_m)}, \quad \forall j \neq i. \quad (4.65)$$

Los denominadores a ambos lados de la inecuación son iguales y positivos, por lo que los podemos suprimir, de forma que asignaremos el objeto k -ésimo al grupo g_i si

$$P(\mathbf{y}_k|g_i)P(g_i) > P(\mathbf{y}_k|g_j)P(g_j), \quad \forall j \neq i. \quad (4.66)$$

Sin embargo, usar la regla de Bayes no es práctico porque para obtener $P(\mathbf{y}_k|g_i)$ se necesitan gran cantidad de datos en el cálculo de las frecuencias relativas de cada grupo para cada medida. Es más práctico asumir una distribución y obtener la probabilidad de forma teórica. La asunción más ampliamente utilizada es considerar que nuestros datos presentan una distribución normal multivariante, cuya fórmula es

$$P(\mathbf{y}_k|g_i) = \frac{1}{(2\pi)^{d/2}|\mathbf{C}_i|^{1/2}} e^{(-\frac{1}{2}(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}_i^{-1}(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i))}, \quad (4.67)$$

donde $\boldsymbol{\mu}_i$ es el vector de medias y \mathbf{C}_i la matriz de covarianza del grupo g_i y se calculan a partir del conjunto de N_i vectores de entrenamiento, $\mathbf{y}_{\mathbf{k}_i}$, pertenecientes al grupo g_i como

$$\boldsymbol{\mu}_i = \frac{1}{N_i} \sum_{k=1}^{N_i} \mathbf{y}_{\mathbf{k}_i} \quad (4.68)$$

$$\mathbf{C}_i = \frac{1}{N_i - 1} \sum_{k=1}^{N_i} (\mathbf{y}_{\mathbf{k}_i} - \boldsymbol{\mu}_i)^T (\mathbf{y}_{\mathbf{k}_i} - \boldsymbol{\mu}_i) \quad (4.69)$$

Bajo esta asunción, la fórmula de Bayes establece que se asigne el objeto k -ésimo al grupo g_i si

$$\frac{P(g_i)}{(2\pi)^{d/2}|\mathbf{C}_i|^{1/2}} e^{(-\frac{1}{2}(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}_i^{-1}(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i))} > \frac{P(g_j)}{(2\pi)^{d/2}|\mathbf{C}_j|^{1/2}} e^{(-\frac{1}{2}(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j)^T \mathbf{C}_j^{-1}(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j))}, \quad \forall j \neq i. \quad (4.70)$$

Simplificando el factor $(2\pi)^{d/2}$ y tomando el logaritmo en ambos lados de la inecuación

$$\begin{aligned} & -\frac{1}{2} \ln(|\mathbf{C}_i|) + \ln(P(g_i)) - \frac{1}{2} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}_i^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i) > \\ & -\frac{1}{2} \ln(|\mathbf{C}_j|) + \ln(P(g_j)) - \frac{1}{2} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j)^T \mathbf{C}_j^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j), \quad \forall j \neq i. \end{aligned} \quad (4.71)$$

Al multiplicar ambos lados por -2, es necesario cambiar el signo de la inecuación

$$\begin{aligned} & \ln(|\mathbf{C}_i|) - 2 \ln(P(g_i)) + (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}_i^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i) < \\ & \ln(|\mathbf{C}_j|) - 2 \ln(P(g_j)) + (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j)^T \mathbf{C}_j^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j), \quad \forall j \neq i. \end{aligned} \quad (4.72)$$

Si denotamos

$$d_i(\mathbf{y}_k) = \ln(|\mathbf{C}_i|) + (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}_i^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i) \quad (4.73)$$

sustituyendo en 4.72 obtenemos la función discriminante cuadrática, de manera que asignaremos el objeto k -ésimo, con medidas \mathbf{y}_k al grupo g_i si

$$d_i(\mathbf{y}_k) - 2 \ln(P(g_i)) < d_j(\mathbf{y}_k) - 2 \ln(P(g_j)) \quad \forall j \neq i. \quad (4.74)$$

Si todas las matrices de covarianza son iguales $\mathbf{C} = \mathbf{C}_i = \mathbf{C}_j$, podemos simplificar la expresión 4.72

$$\begin{aligned} & \ln(|\mathbf{C}|) - 2 \ln(P(g_i)) + (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i) < \\ & \ln(|\mathbf{C}|) - 2 \ln(P(g_j)) + (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j)^T \mathbf{C}^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_j), \quad \forall j \neq i. \end{aligned} \quad (4.75)$$

En este caso la matriz de covarianza se calcula con los N vectores de entrenamiento de todos los grupos mediante

$$\mathbf{C} = \frac{1}{N - G} \sum_{g=i}^G \sum_{k=1}^{N_g} (\mathbf{y}_{k_g} - \boldsymbol{\mu}_g)^T (\mathbf{y}_{k_g} - \boldsymbol{\mu}_g). \quad (4.76)$$

Podemos reescribir $(\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)^T \mathbf{C}^{-1} (\mathbf{y}_k - \boldsymbol{\mu}_i)$ como $\mathbf{y}_k \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T - 2 \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T + \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_i^T$, de forma que la inecuación resultante es

$$\begin{aligned} & \ln(|\mathbf{C}|) - 2 \ln(P(g_i)) + \mathbf{y}_k \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T - 2 \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T + \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_i^T < \\ & \ln(|\mathbf{C}|) - 2 \ln(P(g_j)) + \mathbf{y}_k \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T - 2 \boldsymbol{\mu}_j \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T + \boldsymbol{\mu}_j \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_j^T, \quad \forall j \neq i. \end{aligned} \quad (4.77)$$

Podemos eliminar el primer y tercer término a cada lado de la inecuación ya que no afectan a la asignación del objeto al grupo, con lo que

$$\begin{aligned} & -2 \ln(P(g_i)) - 2 \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T + \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_i^T < \\ & -2 \ln(P(g_j)) - 2 \boldsymbol{\mu}_j \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T + \boldsymbol{\mu}_j \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_j^T, \quad \forall j \neq i. \end{aligned} \quad (4.78)$$

Multiplicando a ambos lados por $-\frac{1}{2}$

$$\ln(P(g_i)) + \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_i^T > \ln(P(g_j)) + \boldsymbol{\mu}_j \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_j \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_j^T, \quad \forall j \neq i. \quad (4.79)$$

Si denotamos

$$f_i(\mathbf{y}_k) = \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \mathbf{y}_k^T - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_i \mathbf{C}^{-1} \boldsymbol{\mu}_i^T + \ln(P(g_i)) \quad (4.80)$$

sustituyendo en 4.79 obtenemos la función discriminante lineal, de manera que asignaremos el objeto k -ésimo, con medidas \mathbf{y}_k al grupo g_i si

$$f_i(\mathbf{y}_k) > f_j(\mathbf{y}_k), \quad \forall j \neq i. \quad (4.81)$$

Por tanto, en el análisis discriminante lineal se asumen distribuciones normales multivariadas y que todos los grupos tienen la misma matriz de covarianzas.

En nuestro problema disponemos de 268 datos de entrenamiento, que corresponden a los eventos DAP definidos en la Sección 4.4.1. Con ellos se calculan las matrices de medias $\boldsymbol{\mu}_a$ y $\boldsymbol{\mu}_n$ (para los grupos DAP apnéico, g_a , y DAP no apnéico, g_n , respectivamente) mediante la ecuación 4.68 y la matriz de covarianza \mathbf{C} mediante la ecuación 4.76. Una vez entrenado el clasificador, se obtienen los índices de la HRV, \mathbf{y}_k , definidos en la Sección 4.4.2 para cada evento DAP, k , que se detecta en la señal PPG. A continuación se evalúa la función discriminante asociada a cada grupo de acuerdo con 4.80, obteniendo dos valores $f_a(\mathbf{y}_k)$ y $f_n(\mathbf{y}_k)$ de forma que el evento DAP k -ésimo se considera apnéico si $f_a(\mathbf{y}_k) > f_n(\mathbf{y}_k)$, por el contrario si $f_a(\mathbf{y}_k) < f_n(\mathbf{y}_k)$ el evento DAP se considera no apnéico.

4.6 Estudio clínico

En el capítulo anterior se presentó un estudio clínico en el que se evaluó el valor diagnóstico de los eventos DAP mediante el índice r_{DAP} . En el presente capítulo se ha incluido información de la HRV para discriminar los eventos DAP asociados a apneas de los que no con el objetivo de incrementar la especificidad del método diagnóstico. A continuación se presenta un estudio clínico semejante al del capítulo anterior, ver Sección 3.4.2 para evaluar la mejora de incorporar información de la HRV en el diagnóstico del OSAS basado en la PPG.

Valor diagnóstico de los eventos DAP considerados como apnéicos según la HRV. Índice $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$

En el estudio se utilizó la base de datos MSDBII, al igual que en el capítulo anterior, y se clasificaron los periodos polisomnográficos de 1 hora que se muestran en la Tabla 3.3. El proceso utilizado fue el siguiente:

- En primer lugar se analizó la señal PPG para la detección de los eventos DAP utilizando el detector descrito en 3.2.1.

- Posteriormente se obtuvo la HRV mediante la metodología descrita en 4.3. En el estudio no se consideraron los eventos DAP en los que el número de latidos anómalos consecutivos en los dos minutos en torno al DAP era superior a 5. Según [222] en los segmentos que presentan frecuentes latidos anómalos se modifica el ritmo sinusal subyacente de manera que no son adecuados para análisis posteriores. Con los eventos DAP en los que se puede calcular la HRV se obtuvo el índice r_{DAP} . Nótese que en este caso los resultados serán ligeramente diferentes a los presentados en la Sección 3.4.3 por la exclusión de eventos DAP con más de 5 latidos anómalos consecutivos.
- A continuación se calcularon los índices de la HRV, descritos en 4.4.2, para cada evento DAP y se clasificaron según la metodología descrita en la Sección 4.5 como DAP apnéicos o no apnéicos. Se calculó el índice número de eventos DAP apnéicos según la HRV por hora, $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$.
- Después los periodos polisomnográficos de 1 hora se clasificaron en patológicos o normales en función de los índices r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$. Se obtuvieron las curvas ROC asociadas a cada índice variando el umbral de decisión. También se realizó un análisis estadístico de Wilcoxon para cada uno de los índices con el fin de analizar su capacidad de discriminación entre periodos patológicos y periodos normales.
- Finalmente, se realizó una clasificación de cada uno de los sujetos en función del porcentaje de periodos polisomnográficos de 1 hora clasificados como patológicos. Seis pacientes de los 21 existentes se excluyeron en este análisis ya que la duración de las señales de ECG y PPG de aceptable calidad era menor de 5 horas. De los 15 restantes 8 pertenecían a pacientes OSAS y 7 a normales.

4.7 Resultados

4.7.1 Análisis estadístico

En la Tabla 4.2 se muestran los resultados del análisis estadístico de Kruskal-Wallis para la discriminación entre grupos de cada uno de los índices. La primera fila es el p valor del test y las restantes muestran un número (o números) indicando que grupo (o grupos) presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo que define la fila.

En la Figura 4.20 se muestran los valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la HRV para cada ventana de análisis. De arriba abajo, ritmo cardiaco medio (\bar{d}_{IIF_n}), desviación estándar del ritmo cardiaco ($\sigma_{d_{\text{IIF}_n}}$), potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\overline{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}}$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\overline{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}}$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\overline{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}}$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\overline{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}}$.

Tabla 4.2: Resultados del análisis estadístico de Kruskal-Wallis para la discriminación entre grupos de cada uno de los índices. La primera fila es el p valor del test y las restantes muestran un número (o números) indicando que grupo (o grupos) presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo que define la fila.

	$\bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_r}$	$\bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_d}$	$\bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_p}$	$\bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_g}$	$\Delta \bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_r-w_d}$	$\Delta \bar{d}_{\text{IIF}_n}^{w_r-w_p}$
p	0.194	<0.0001	0.309	0.48	<0.0001	0.435
G ₁	-	4	-	-	4	-
G ₂	-	4	-	-	4	-
G ₃	-	4	-	-	4	-
G ₄	-	1 2 3 5	-	-	1 2 3	-
G ₅	-	4	-	-	-	-

	$\sigma_{\text{dIIF}_n}^{w_r}$	$\sigma_{\text{dIIF}_n}^{w_d}$	$\sigma_{\text{dIIF}_n}^{w_p}$	$\sigma_{\text{dIIF}_n}^{w_g}$
p	0.015	<0.0001	0.085	0.0002
G ₁	-	-	-	-
G ₂	-	4 5	-	-
G ₃	-	4 5	-	5
G ₄	-	2 3	-	5
G ₅	-	2 3	-	3 4

	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_g}}$	$\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$	$\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$
p	0.0007	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.38	0.668
G ₁	4	4	4	4	-	-
G ₂	4	4	4	4	-	-
G ₃	4	4	4	4	-	-
G ₄	1 2 3	1 2 3 5	1 2 3	1 2 3	-	-
G ₅	-	4	-	-	-	-

	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_g}}$	$\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$	$\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$
p	0.0039	0.017	0.0047	0.0006	0.297	0.484
G ₁	-	-	-	-	-	-
G ₂	-	-	-	4	-	-
G ₃	4	4	4	4	-	-
G ₄	3	3	3	2 3	-	-
G ₅	-	-	-	-	-	-

	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_g}}$	$\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$	$\Delta \bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.032	0.218
G ₁	4	4	4	4	-	-
G ₂	4	4	4 5	4	-	-
G ₃	4	4	4 5	4 5	-	-
G ₄	1 2 3 5	1 2 3 5	1 2 3	1 2 3	-	-
G ₅	4	4	2 3	3	-	-

	$\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}^{w_g}}$	$\Delta \bar{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}^{w_r-w_d}}$	$\Delta \bar{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{HRV}^{w_r-w_p}}$
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.341
G ₁	4	4	-	4	4	-
G ₂	4	4	4	4	4	-
G ₃	4	4	4 5	4 5	-	-
G ₄	1 2 3 5	1 2 3 5	2 3 5	1 2 3	1 2	-
G ₅	4	4	3 4	3	-	-

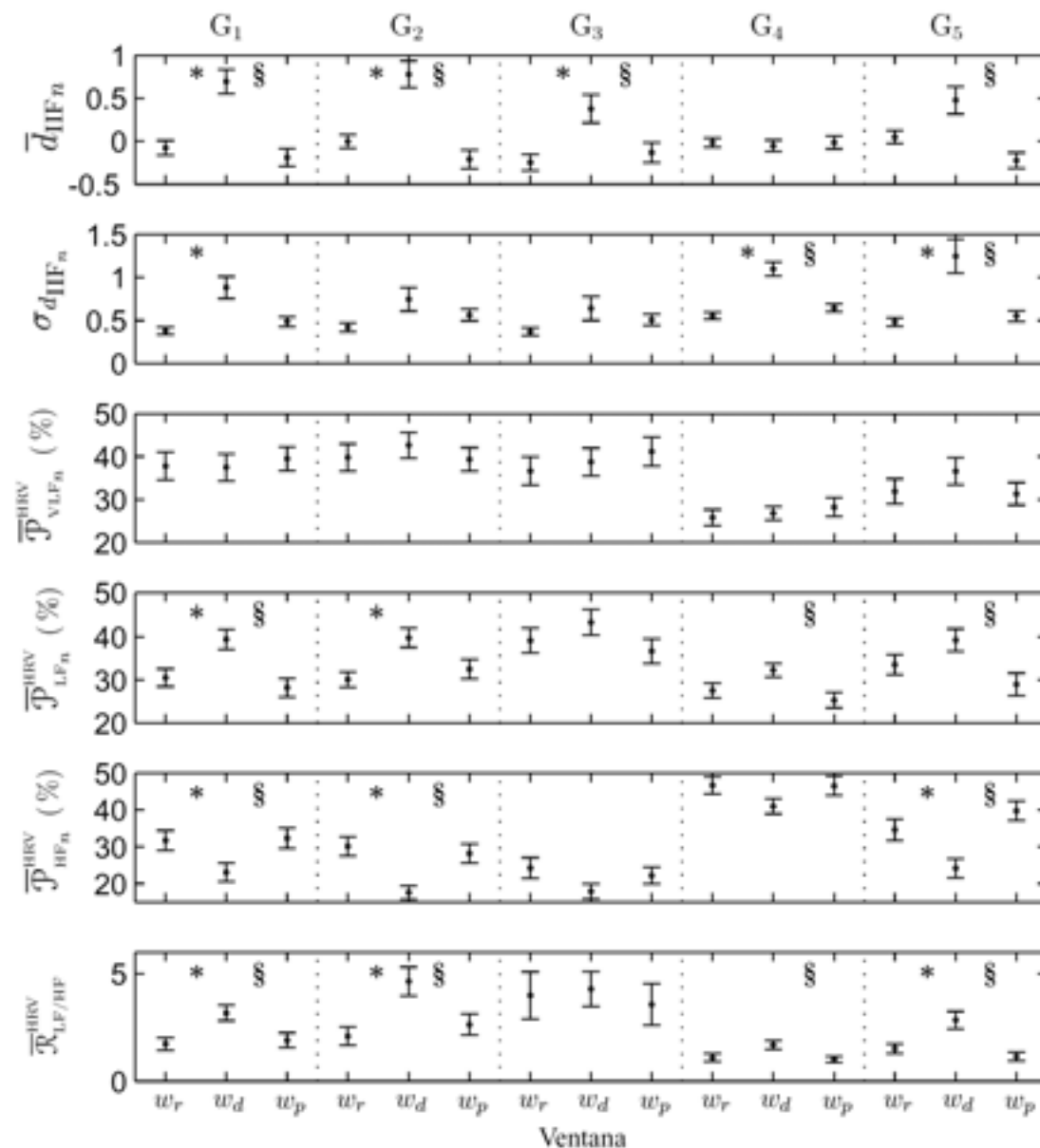


Figura 4.20: Valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la HRV para cada ventana de análisis (w_r referencia, w_d durante el DAP, w_p posterior al DAP). De arriba abajo, ritmo cardiaco medio (\bar{d}_{IIFn}), desviación estándar del ritmo cardiaco ($\sigma_{d_{IIFn}}$), potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{HRV}$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV}$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV}$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV}$. El * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las ventanas w_r y w_d y el § un $p < 0.05$ entre las ventanas w_d y w_p .

4.7.2 Análisis discriminante

Los resultados del método por pasos para la selección de características mostraron que los mejores índices para la clasificación entre G_a y G_n son $\overline{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{wg}}$, $\overline{\mathcal{R}}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}^{wg}}$, $\sigma_{d_{\text{IIF}_n}}^{w_d}$ y $\Delta \overline{d}_{\text{IIF}_n}^{w_r-w_d}$ obteniendo una exactitud $Acc=68.77\%$, una sensibilidad $S=70.5\%$ y una especificidad $Sp=68.46\%$.

4.7.3 Estudio clínico

Los resultados de la clasificación en función del índice $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ se muestran en la Tabla 4.3 y la curva ROC de la clasificación de periodos polisomnográficos se presenta en la Figura 4.21. Además se han añadido los datos del índice r_{DAP} para observar el efecto de incluir la información de la HRV en la discriminación de los eventos DAP como apnéicos o no. El análisis discriminante basado en la HRV mejora en un 12.3% la exactitud en la clasificación de los periodos polisomnográficos, alcanzando un valor de 79%, con unos valores de 72.7% y 80% en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente. Además el resultado del análisis estadístico de Wilcoxon de los dos índices muestra un mayor poder discriminante entre patológicos y normales para $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ ($p=0.0061$) que para r_{DAP} ($p=0.0225$).

Tabla 4.3: Resultados de la clasificación

Índice	Clasificación de periodos PSG					Clasificación de sujetos		
	S (%)	Sp (%)	Acc (%)	AUC (%)	p	S (%)	Sp (%)	Acc (%)
r_{DAP}	81.8	64.3	66.7	71.5	0.0225	75	71.4	73.3
$r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$	72.7	80	79	75.9	0.0061	87.5	71.4	80

Las curvas ROC representadas en la Figura 4.21 se han obtenido variando los umbrales de decisión para los índices $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ y r_{DAP} , donde se puede apreciar el incremento de las prestaciones del método diagnóstico al incluir información de la HRV.

En cuanto a la clasificación de sujetos, ver Sección 4.6, se produce un incremento del 6.7% en la exactitud, alcanzando un valor de 80%, con unos valores de sensibilidad y especificidad de 87.5% y 71.4%, respectivamente.

4.8 Discusión

En este capítulo se ha presentado un análisis de la HRV durante los eventos DAP en registros polisomnográficos de niños. El objetivo principal del análisis es la utilización de índices de la HRV para discriminar entre eventos DAP asociados a apnea de los que no presentan esta asociación.

Dado el carácter no estacionario de la señal HRV en nuestra aplicación, para su análisis frecuencial se utilizó una transformación tiempo-frecuencia basada en la pseudo Wigner-Ville suavizada. La elección de este método de entre los descritos en la Sección 4.2 se

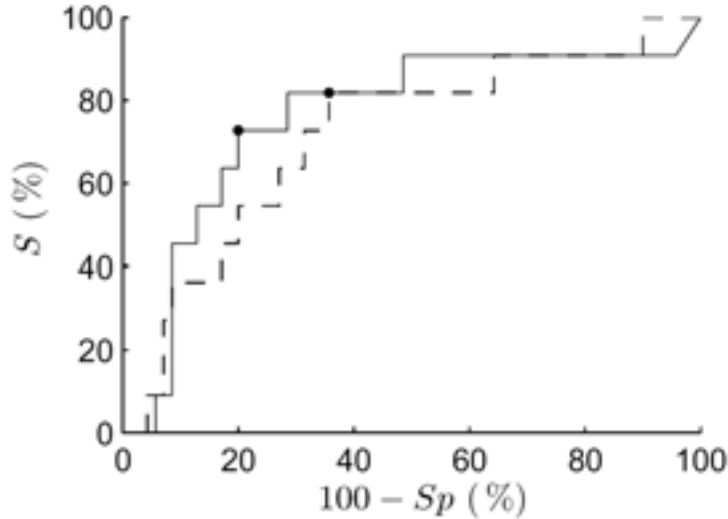


Figura 4.21: Curvas ROC para los índices $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ (línea continua) y r_{DAP} (línea discontinua). Los marcadores muestra los puntos donde se presentan los resultados.

fundamenta principalmente en el hecho de que presenta una buena resolución tanto temporal como frecuencial. El principal inconveniente de las distribuciones cuadráticas es la existencia de términos interferentes. Mediante un estudio de simulación se compararon diferentes distribuciones de la clase de Cohen obteniéndose los mejores resultados para la SPWD mediante unas ventanas de suavizado de tipo Hamming tanto para el filtrado temporal como para el frecuencial.

En la Figura 4.13 se presenta un ejemplo representativo del comportamiento frecuencial de la HRV durante los eventos DAP. Los cambios que se producen en la HRV se analizaron y cuantificaron mediante un estudio estadístico cuyos resultados se presentan en la Figura 4.20. Estos resultados muestran un incremento de la señal $d_{\text{IFF}_n}(m)$ en la ventana de análisis durante el DAP para todos los grupos, excepto para G_4 . Sin embargo, el aumento que se produce en $d_{\text{IFF}_n}(m)$ durante el DAP únicamente presenta diferencias estadísticamente significativas con respecto a la ventana de referencia y la ventana posterior al DAP para los grupos 1, 2 y 3. Lo que implica que los cambios que se producen en el dominio temporal son más acusados en los eventos apnéicos, como reflejan las diferencias estadísticamente significativas del índice $\Delta \bar{d}_{\text{IFF}_n}^{w_r - w_d}$ en la Tabla 4.2. Comentar que en la clasificación manual de los eventos DAP, presentada en la Tabla 4.1, la mayoría de los DAP pertenecientes a los grupos G_4 y G_5 corresponden a sujetos diagnosticados como normales por los expertos clínicos mientras que los pertenecientes a los grupos G_1 y G_3 corresponden a sujetos diagnosticados como OSAS en la rutina clínica. En cuanto al grupo G_2 el número de DAP pertenecientes a pacientes normales y a pacientes con OSAS está

más equilibrado, siendo mayoría los de diagnóstico normal, lo que en principio contradice nuestra decisión de agrupación en la que $G_2 \subset G_a$. Esto es debido a que la desaturación de oxígeno es un parámetro fundamental del diagnóstico en la rutina clínica, como se comentó en la Sección 1.3.4, por lo que estos eventos que no producen un fuerte impacto en la SaO_2 no necesariamente implican una consideración de OSAS.

La evolución temporal de los índices frecuenciales presenta un patrón similar en todos los grupos, un aumento de $\overline{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV}$ y de $\overline{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV}$ y una disminución de $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV}$ durante el DAP, lo que indica una activación de la rama simpática del ANS seguida de un periodo de recuperación. El índice $\overline{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV}$ presenta un incremento significativo en la ventana durante el DAP con respecto a la de referencia para los grupos G_1 y G_2 mientras que presenta un decremento significativo en la ventana posterior al DAP con respecto a la ventana durante el DAP en los grupos G_1 , G_4 y G_5 . En la ventana durante el DAP se produce una reducción de la potencia de la HRV en la banda de alta frecuencia, $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV}$, en todos los grupos, pero estos cambios solo presentan diferencias estadísticamente significativas en los grupos G_1 , G_2 y G_5 . El índice $\overline{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV}$ muestra diferencias significativas en estos mismos grupos, pero con un incremento durante el DAP. En cuanto a la muy baja frecuencia, $\overline{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{HRV}$, no aparecen diferencias significativas entre las ventanas de análisis para ninguno de los grupos considerados.

Cabe destacar que las variaciones en los parámetros frecuenciales durante el DAP, $\overline{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV}$, $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV}$ y $\overline{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV}$, no muestran diferencias estadísticamente significativas en el grupo G_3 que es el que presenta un marcado evento apnéico, ya que hay un cese del flujo respiratorio asociado a una desaturación de oxígeno y sin embargo estas diferencias si se dan para los grupos G_1 y G_2 definidos como únicamente un desaturación de oxígeno o un cese del flujo respiratorio respectivamente. Una posible explicación de estos resultados es que los periodos apnéicos aparecen de forma agrupada en muchos casos, de manera que las apneas anteriores y posteriores afectan a los niveles de referencia. Este efecto de aparición de apneas consecutivas se ilustra en la Figura 3.20 y es el que motivó a una clasificación de los registros polisomnográficos en periodos de una hora, tal y como se comentó en el Capítulo 3. Esta interpretación está refrendada por los resultados obtenidos en el análisis estadístico presentados en la Figura 4.20 para los índices de referencia. Como se discutirá más adelante en esta misma sección, en los periodos apnéicos hay una mayor potencia en la banda de baja frecuencia y una menor potencia en la banda de alta frecuencia. Si nos centramos en los índices de referencia $\overline{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV^{wr}}$, $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV^{wr}}$ y $\overline{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV^{wr}}$ se aprecia que presentan valores más elevados para la baja frecuencia y valores más pequeños para la alta frecuencia en G_3 con respecto a G_1 y G_2 , lo que indica cierta activación simpático-vagal previa al DAP, posiblemente debida a apneas previas, y que hace que las variaciones durante el DAP que se está analizando sean proporcionalmente menores y por ello no aparezcan diferencias estadísticamente significativas en G_3 .

En cuanto al análisis estadístico para evaluar la utilidad en la discriminación de eventos DAP apnéicos de los no apnéicos de cada uno de los índices, cuyos resultados se presentan en la Tabla 4.2, cabe destacar que existen diferencias estadísticamente significativas entre

los grupos G_1 , G_2 y G_3 (G_a) con respecto a G_4 y G_5 (G_n) para la mayoría de los índices, lo que confirma la agrupación realizada en la Sección 4.4.1 basada en las características fisiológicas de los eventos apnéicos.

Con respecto a los índices temporales, $\Delta \bar{d}_{\text{IFF}_n}^{w_r - w_d}$ presenta un incremento mayor en $d_{\text{IFF}_n}(m)$ para los DAP asociados a eventos apnéicos (G_a) que para los DAP no relacionados con apneas (G_n), lo que concuerda con los resultados presentados para $d_{\text{IFF}_n}(m)$ en la Figura 4.20.

La respiración modula el ritmo cardiaco, siendo la componente de alta frecuencia la que fundamentalmente refleja el proceso respiratorio. Nuestra hipótesis es que esta modulación es diferente entre los grupos y en las diferentes ventanas temporales del análisis, por tanto estas diferencias son las que permiten a algunos índices la distinción entre los grupos. Nuestros resultados muestran que aparecen diferencias en los índices frecuenciales (mayor $\bar{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{HRV}}$ y menor $\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}}$) para todos los grupos con respecto a G_4 en todas las ventanas temporales (w_r , w_d , w_p y w_g), lo que indica un predominio del sistema simpático durante las apneas, en concordancia con los resultados publicados en [167], y el hecho de que se dan diferentes patrones respiratorios cuando hay apnea. Este resultado es bastante lógico ya que en los periodos apnéicos la respiración es más irregular, lo que produce una disminución de la potencia en la banda HF que es donde se refleja el efecto de la respiración en la HRV.

En el análisis discriminante que se realizó basado en un clasificador lineal se utilizó un método *forward* para la selección de características. Los resultados del método fueron que los índices más significativos para la discriminación entre DAP apnéicos y no apnéicos son $\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{wg}}$, $\bar{\mathcal{R}}_{\text{LF/HF}}^{\text{HRV}^{wg}}$, $\sigma_{\text{dIFF}_n}^{w_d}$ y $\Delta \bar{d}_{\text{IFF}_n}^{w_r - w_d}$. Estos resultados concuerdan con los del análisis estadístico presentado en la Tabla 4.2, ya que el índice $\bar{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{HRV}^{wg}}$ tiene unos valores más altos en el grupo G_n que en el grupo G_a y el análisis estadístico basado en el test de Kruskal-Wallis mostró el menor p valor para este índice, por lo que no es de extrañar que fuese el primer índice seleccionado por el método *forward*. Además el resto de índices seleccionados presentan un p valor menor que 0.0001 en el test estadístico. Es importante comentar que el conjunto de DAP utilizados en el entrenamiento del clasificador, ver Tabla 4.1, está incluido en los periodos polisomnográficos que se analizan posteriormente. Por tanto aunque los objetivos de la clasificación son diferentes (en un caso se decide si el DAP es apnéico o no, y en el otro el periodo polisomnográfico se clasifica como patológico o normal) se puede estar introduciendo un cierto sesgo en la medida.

Los resultados del estudio clínico han confirmado nuestra hipótesis de trabajo inicial ya que la inclusión de información de la HRV ha permitido discriminar entre DAP asociados a apnea de los que no, lo que ha producido un significativo incremento en la especificidad del método diagnóstico. La comparación entre los índices r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ ha mostrado una mejora en la exactitud de la clasificación del 12.3% al incluir información de la HRV, obteniendo unos valores de 72.7% y 80% en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente, en la clasificación de los periodos polisomnográficos de 1 hora.

Es de destacar que los resultados presentados en este capítulo para el índice r_{DAP} son ligeramente diferentes a los presentados para el mismo índice en el Capítulo 3. Como ya se comentó en la Sección 4.6, esto es debido a que se han eliminado del análisis los DAP en torno a los que existían más de cinco latidos anómalos con el fin de garantizar una comparación en igualdad de condiciones para cada índice (r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$). El efecto de eliminar estos DAP es una pérdida de las prestaciones del método (disminución de la especificidad en un 4%), lo que nuevamente confirma que los eventos DAP presentan información relevante para el estudio de los desordenes del sueño y en particular del OSAS. Por tanto en una futura aplicación de esta metodología cuando no se pueda calcular la señal HRV para un evento DAP sería preferible considerar ese DAP en el ratio $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ a descartarlo.

Los principales hallazgos del análisis presentado en este capítulo son: que se produce un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP, en concordancia con los resultados publicados en [122]. Cuando un evento DAP no se produce como respuesta a un evento respiratorio o a un descenso en la saturación de oxígeno, la variabilidad del ritmo cardiaco muestra una leve alteración. Además su densidad espectral de potencia se encuentra más desplazada hacia la banda de alta frecuencia. Por el contrario, cuando el DAP se produce como respuesta a una apnea la variabilidad del ritmo cardiaco muestra una alteración estadísticamente significativa y la densidad espectral de potencia se concentra en la banda de baja frecuencia. Estos resultados indican que hay un incremento en el balance simpático-vagal más profundo cuando se produce una apnea. Las diferencias estadísticamente significativas encontradas para la discriminación de los grupos en muchos de los índices propuestos y los resultados del estudio clínico prueban la utilidad del análisis de la HRV para la mejora del método diagnóstico, en concordancia con los resultados presentados en [45].

4.9 Conclusiones

En este capítulo se ha abordado el análisis de la HRV durante los eventos DAP mediante la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada y se ha explorado su posible utilidad diagnóstica en el OSAS infantil.

La principal hipótesis que se ha estudiado es que el análisis de la HRV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no, lo que permitiría aumentar las prestaciones del método propuesto en el capítulo anterior para el diagnóstico del OSAS infantil.

En el estudio se ha empleado la base de datos MSDBII, descrita en la Sección 2.3.3, compuesta por 21 registros polisomnográficos de niños y registrada en el Hospital Infantil “Miguel Servet” de Zaragoza. Los niños fueron diagnosticados como OSAS o normal por expertos clínicos siguiendo métodos estándar [9] en base a los registros polisomnográficos.

Al inicio del capítulo se ha realizado una pequeña introducción al análisis espectral no estacionario, centrada fundamentalmente en las distribuciones de la clase de Cohen y en la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada en particular.

Se ha detallado el procesado realizado para la obtención de la HRV consistente en un preprocesado inicial del ECG en el que se ha suprimido la línea de base de la señal mediante un filtrado lineal tiempo invariante y se ha reducido el efecto interferente de la red eléctrica mediante un filtrado no lineal donde lo que se hace es sustraer una senoide, generada internamente por el filtro a partir de la señal observada, de manera que la amplitud de la senoide se adapta a la interferencia presente en la señal y cuya frecuencia es la de la red eléctrica. Posteriormente se detectan los latidos en la señal ECG mediante un detector basado en la transformada wavelet. La detección del QRS se realiza a través de las escalas adecuadas de la transformada wavelet, teniendo en cuenta las frecuencias dominantes en el complejo QRS. Seguidamente se realiza una interpolación mediante splines cúbicos para incrementar la resolución temporal de la detección que está fijada por la frecuencia de muestreo a la que se adquiere la señal ECG. Después se presenta la problemática relacionada con los latidos ectópicos o anómalos y sus consecuencias en el análisis de la HRV así como el método utilizado en esta tesis para corregir sus efectos. Posteriormente se presentan las diferentes representaciones de la variabilidad del ritmo cardiaco y se detalla como la calculamos en nuestro caso, basándonos en la función del inverso de los intervalos. A continuación se justifica la elección de la transformación tiempo-frecuencia empleada, la pseudo Wigner-Wille suavizada, mediante los resultados de un estudio de simulación, y se detalla el cálculo de la potencia de la HRV en cada una de las bandas frecuenciales para cada instante temporal.

Se ha realizado un análisis estadístico para estudiar si la HRV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no. Para ello, en primer lugar, se clasificaron manualmente un total de 268 eventos DAP que presentaban unos patrones claros en 5 grupos en función de los criterios empleados en la definición de las apneas: cese del flujo respiratorio, desaturación de oxígeno o ninguna anomalía en las señales respiratorias. Seguidamente se definieron un total de 34 índices para cada evento DAP, basados en parámetros temporales y frecuenciales de la HRV en función de cuatro ventanas temporales: una ventana de referencia, previa al evento DAP, una ventana durante el DAP, otra posterior y una última que engloba a las tres anteriores. Después se realizaron un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis: uno para analizar la evolución temporal de los índices durante el DAP y otro para comparar las diferencias entre los distintos grupos para cada índice. Para cada uno de los test se aplicó posteriormente un análisis post-hoc para determinar entre que pares existen diferencias estadísticamente significativas.

Se ha presentado brevemente en que consiste el análisis discriminante, que nos permite clasificar los DAP detectados en apnéicos o no apnéicos. En primer lugar se realizó una selección de características para reducir el número de índices utilizados en la clasificación y emplear los que presentan mejores prestaciones. A continuación se entrenó el clasificador,

en nuestro caso se ha utilizado un clasificador discriminante lineal que se ha entrenado con los 268 eventos DAP que se clasificaron manualmente y sirven de referencia al clasificador.

Finalmente se ha realizado un estudio clínico, similar al presentado en el capítulo anterior, para evaluar el valor diagnóstico de los eventos DAP pero en este caso condicionados a ser considerados apnéicos por el clasificador en base a la HRV, por lo que se ha definido el índice número de eventos DAP apnéicos según la HRV por hora, $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$. En el estudio clínico en primer lugar se detectaron los eventos DAP en la señal PPG mediante el detector descrito en el Capítulo 3. Se obtuvo la HRV y se calcularon los índices de la HRV, tanto temporales como frecuenciales para cada DAP. Una vez definidas las funciones discriminantes del clasificador en la fase de entrenamiento, cada evento DAP detectado se pasó a través del clasificador lineal de forma que únicamente los considerados apnéicos se tuvieron en cuenta en el cálculo del índice $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$. Finalmente los periodos polisomnográficos se clasificaron como patológicos o normales en función de este índice y se evaluaron los resultados obtenidos comparándolos con el diagnóstico de referencia.

Del estudio de la HRV realizado en este capítulo se puede concluir que se produce un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP. Cuando un evento DAP no se produce como respuesta a un evento respiratorio o a un descenso en la saturación de oxígeno, la variabilidad del ritmo cardiaco muestra una leve alteración. Además su densidad espectral de potencia se encuentra más desplazada hacia la banda de alta frecuencia. Por el contrario, cuando el DAP se produce como respuesta a una apnea la variabilidad del ritmo cardiaco muestra una alteración estadísticamente significativa y la densidad espectral de potencia se concentra en la banda de baja frecuencia. Estos resultados indican que hay un incremento en el balance simpático-vagal más profundo cuando se produce una apnea.

El estudio clínico realizado ha mostrado que el análisis de la HRV para discriminar los DAP apnéicos de los no apnéicos mejora en un 12.3% la exactitud en la clasificación de los periodos polisomnográficos, alcanzando un valor de 79%, con unos valores de 72.7% y 80% en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente. Además el resultado del análisis estadístico de Wilcoxon de los dos índices muestra un mayor poder discriminante entre patológicos y normales para $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ ($p=0.0061$) que para r_{DAP} ($p=0.0225$). En cuanto a la clasificación de sujetos se produce un incremento del 6.7% en la exactitud, alcanzando un valor de 80%, con unos valores de sensibilidad y especificidad de 87.5% y 71.4%, respectivamente.

De las diferencias estadísticamente significativas encontradas para la discriminación de los grupos en muchos de los índices propuestos al igual que de los resultados del estudio clínico obtenidos se puede concluir que el análisis de la HRV mejora el método diagnóstico del OSAS infantil basado en la señal PPG.

En el Capítulo 3 se ha estudiado la señal PPG y su valor para diagnosticar OSAS, y en este capítulo se ha analizado la HRV mediante la señal ECG para discriminar entre los DAP anéicos y los no apnéicos y mejorar así el método de diagnóstico propuesto. La señal PPG ha sido relacionada directamente con la actividad cardiaca, dando como resultado la señal tiempo de tránsito del pulso que se ha utilizado en numerosos estudios para la detección de apneas y el diagnóstico del OSAS [157, 161–164]. La PTT proporciona

una medida cuantitativa del tiempo le cuesta a la onda de pulso viajar de una arteria a otra, este tiempo está influenciado por la tensión de los vasos sanguíneos, que de nuevo están controlados por el sistema nervioso autónomo y en particular por su rama simpática. Con el ánimo de averiguar si la influencia del simpático es más marcada sobre esta señal que sobre la HRV, y si la PTT es de utilidad en nuestro método de diagnóstico se ha planteado un estudio de la misma en el siguiente capítulo. Así pues, a continuación se presenta un análisis de la señal PTT durante los eventos DAP con el objetivo de obtener la máxima información posible dentro del análisis multimodal que se ha realizado para mejorar el diagnóstico del OSAS infantil. Es importante señalar que el análisis de la PTT únicamente supone un incremento en el procesamiento de las señales pero no en la complejidad de la adquisición de los registros, ya que se obtiene a partir de la PPG y el ECG, que son las señales utilizadas en nuestro método de diagnóstico. No podemos perder de vista que nuestro objetivo es simplificar el método diagnóstico estándar, la polisomnografía, y por tanto interesa reducir el número total de señales a adquirir.

*No perdamos nada de nuestro tiempo;
quizá los hubo más bellos, pero este es el nuestro.*
J.P. Sartre.

Capítulo 5

Análisis de la variabilidad del tiempo de tránsito del pulso durante los eventos DAP para mejorar las prestaciones del método diagnóstico

5.1 Introducción

En el Capítulo 3 se concluyó que los eventos de disminución de la amplitud de las oscilaciones de la señal fotopletimográfica de pulso contienen información relevante para la detección de apneas y por tanto para el diagnóstico de trastornos del sueño, en concreto, del OSAS. También se vio, en la Sección 3.4.3, a raíz de los resultados obtenidos de los estudios de relación entre DAP y apnea y del valor diagnóstico de los eventos DAP que existen eventos DAP no relacionados con apneas. Estos eventos DAP no asociados con apneas pueden deberse a arousals no causados por apneas o a otros fenómenos fisiológicos que producen un incremento simpático y una vasoconstricción asociada. En el Capítulo 4 se ha realizado un análisis de la HRV durante los eventos DAP para diferenciar los que son apnéicos de los no lo son mediante un análisis discriminante obteniendo una mejora significativa de la especificidad del método de diagnóstico.

Hasta el momento se ha estudiado la señal PPG y la HRV, obtenida a partir del ECG, y su relación con el OSAS. La señal HRV tiene valor en la medida que muestra las descargas del sistema simpático y permite discriminar entre los DAP relacionados o no con las apneas. La señal PPG se ha relacionado directamente con la actividad cardiaca, dando como resultado la señal tiempo de tránsito del pulso. La PTT proporciona una medida

cuantitativa del tiempo le cuesta a la onda de pulso viajar de una arteria a otra, normalmente desde la aorta, a la salida del corazón, a la periferia, medida en el dedo de la mano. Los vasos sanguíneos tienen una alta inervación del sistema simpático y por ello en este capítulo exploramos el valor de la PTT como marcador del sistema simpático y si es más eficiente o no que la propia HRV. En sujetos con OSAS, las variaciones en la presión intratorácica aumentan gradualmente con el incremento progresivo del esfuerzo respiratorio contra la vía aérea obstruida. Estos cambios producen un incremento de las variaciones de la señal PTT [44, 158, 159]. Además, cuando ocurre un arousal como respuesta a la obstrucción de la vía aérea superior se produce una activación simpática asociada a un incremento del ritmo cardiaco, un aumento del volumen sistólico y una vasoconstricción, lo que genera una aceleración de la onda de pulso [41, 43, 160] y por lo tanto un descenso de la PTT. Por ello, esta señal ha sido utilizada en numerosos estudios para la detección de apneas y el diagnóstico del OSAS, tanto en adultos [157, 161, 162] como en niños [163, 164].

Puesto que la señal PTT se puede obtener a partir de la PPG y el ECG que son las señales utilizadas en nuestro método de diagnóstico, en este capítulo se presenta un análisis de esta señal con el objetivo de obtener la máxima información posible dentro del análisis multimodal que se ha realizado para mejorar el diagnóstico del OSAS infantil.

Es bien sabido que la parte más importante del ANS para la regulación de la circulación es con diferencia el sistema nervioso simpático [132, 223]. En la Figura 5.1 se muestra la anatomía del control nervioso de la circulación. Las fibras nerviosas simpáticas vasomotoras salen de la médula espinal y pasan inmediatamente hacia las cadenas simpáticas, después, siguen dos rutas hacia la circulación: 1) a través de los nervios simpáticos específicos que inervan principalmente la vasculatura de las vísceras internas y del corazón, como ya se comentó en la Sección 1.5.4, y 2) entrando casi inmediatamente en las porciones periféricas de los nervios espinales que se distribuyen hacia la vasculatura de las zonas periféricas. Las fibras nerviosas simpáticas inervan todos los vasos, excepto los capilares, los esfínteres precapilares y las metarteriolas. Aunque el sistema nervioso parasimpático es muy importante para muchas otras funciones autonómicas del organismo sólo tiene una participación pequeña en la regulación de la circulación. Su efecto circulatorio más importante es el control de la frecuencia cardiaca mediante las fibras nerviosas parasimpáticas hacia el corazón en los nervios vagos, como se ve en la Figura 5.1.

Así como el estudio de la HRV ha sido ampliamente utilizado para la evaluación del ANS [135, 144], en la actualidad apenas existen estudios que analicen la variabilidad de la señal PTT en el dominio frecuencial [224]. En este capítulo se presenta un análisis de la PTTV análogo al utilizado para la HRV. En él se asumen las mismas bandas frecuenciales (VLF, LF, HF) con el mismo significado fisiológico para cada una de ellas. Dado que el corazón se encuentra inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos y los vasos sanguíneos únicamente por nervios simpáticos, nuestra hipótesis de trabajo es que el análisis de la PTTV reflejará principalmente las variaciones simpáticas, mientras que el análisis HRV refleja el balance simpático-vagal.

Por tanto, en este capítulo se estudia si el análisis de la PTTV, que suponemos refleja principalmente la actividad simpática, permite discriminar entre los eventos DAP asocia-

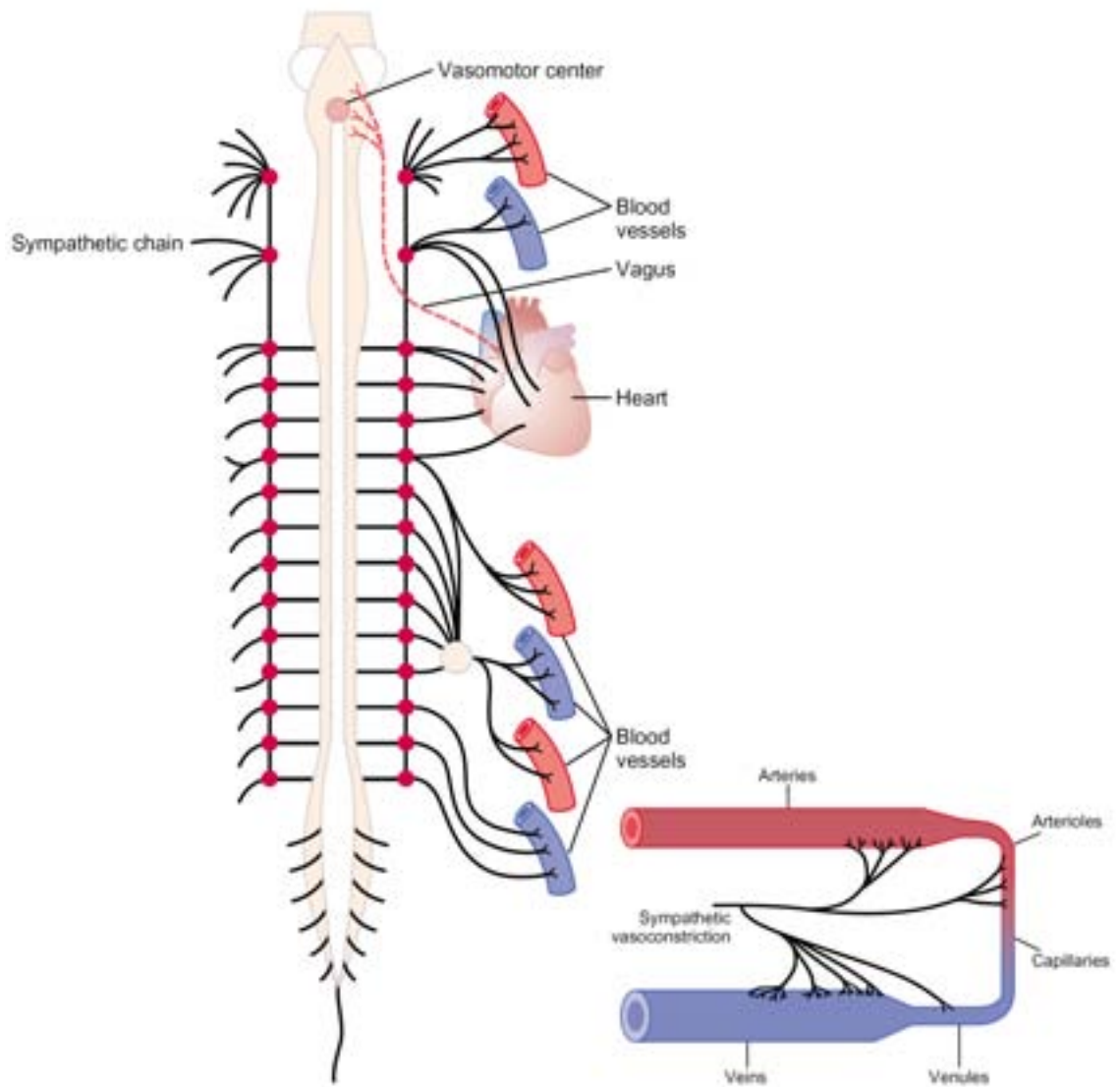


Figura 5.1: Anatomía del control nervioso de la circulación (reproducido de [132]). Las líneas continuas muestran nervios simpáticos, mientras que la línea de puntos muestra un nervio vago que transporta las señales parasimpáticas hacia el corazón. También se muestra la innervación simpática de la circulación sistémica.

dos a apnea de los que no y por tanto mejora el método diagnóstico del OSAS infantil presentado en esta tesis. El esquema de la Figura 5.2 muestra las relaciones existentes.

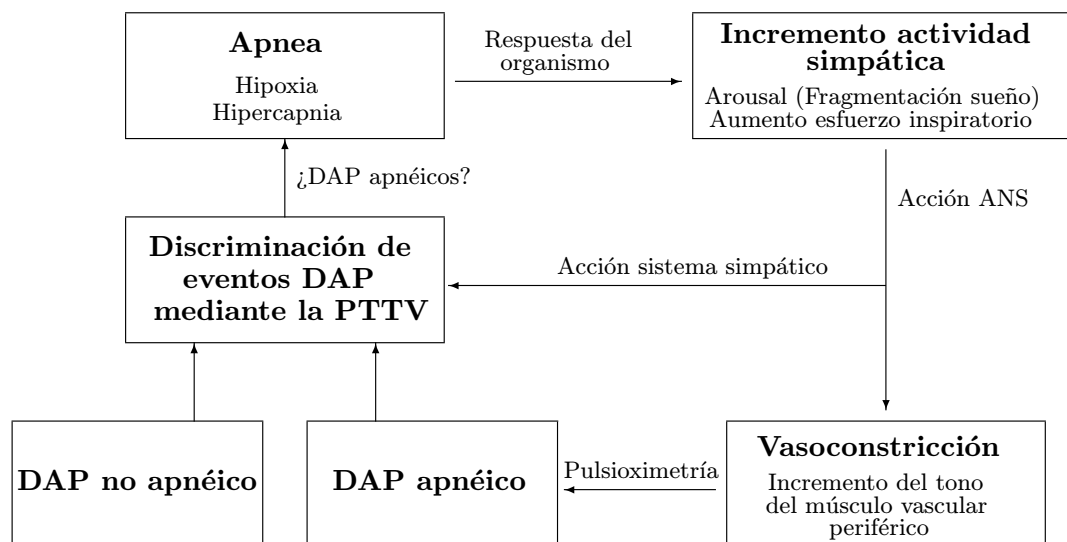


Figura 5.2: Relaciones existentes en la hipótesis de trabajo.

En este capítulo se presenta el análisis de la PTTV durante los eventos DAP. En primer lugar, se explica cómo se obtiene la señal PTT a partir de las señales PPG y ECG. Al igual que en el capítulo anterior en nuestro estudio utilizaremos métodos específicos tiempo-frecuencia dado que la PTT presenta un carácter claramente no estacionario durante las apneas. El análisis en el dominio frecuencial se aborda mediante la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada [192]. A continuación se definen un conjunto de índices, tanto temporales como frecuenciales, de la PTTV y se detalla el análisis estadístico utilizado para estudiar el comportamiento del ANS a través de la PTTV durante los eventos DAP. Seguidamente se presenta un estudio clínico similar al realizado en el capítulo anterior para evaluar la capacidad diagnóstica de los índices derivados del análisis de la PTTV mediante un análisis lineal discriminante. Finalmente, se presentan y discuten los resultados.

5.2 Análisis de la PTTV

En esta sección se presenta el análisis de la PTTV durante eventos DAP. En la Figura 5.3 se muestra un esquema del procesado realizado, donde se obtiene la señal PTT a partir del ECG y la PPG y mediante una transformación tiempo-frecuencia se realiza un análisis frecuencial de la misma.

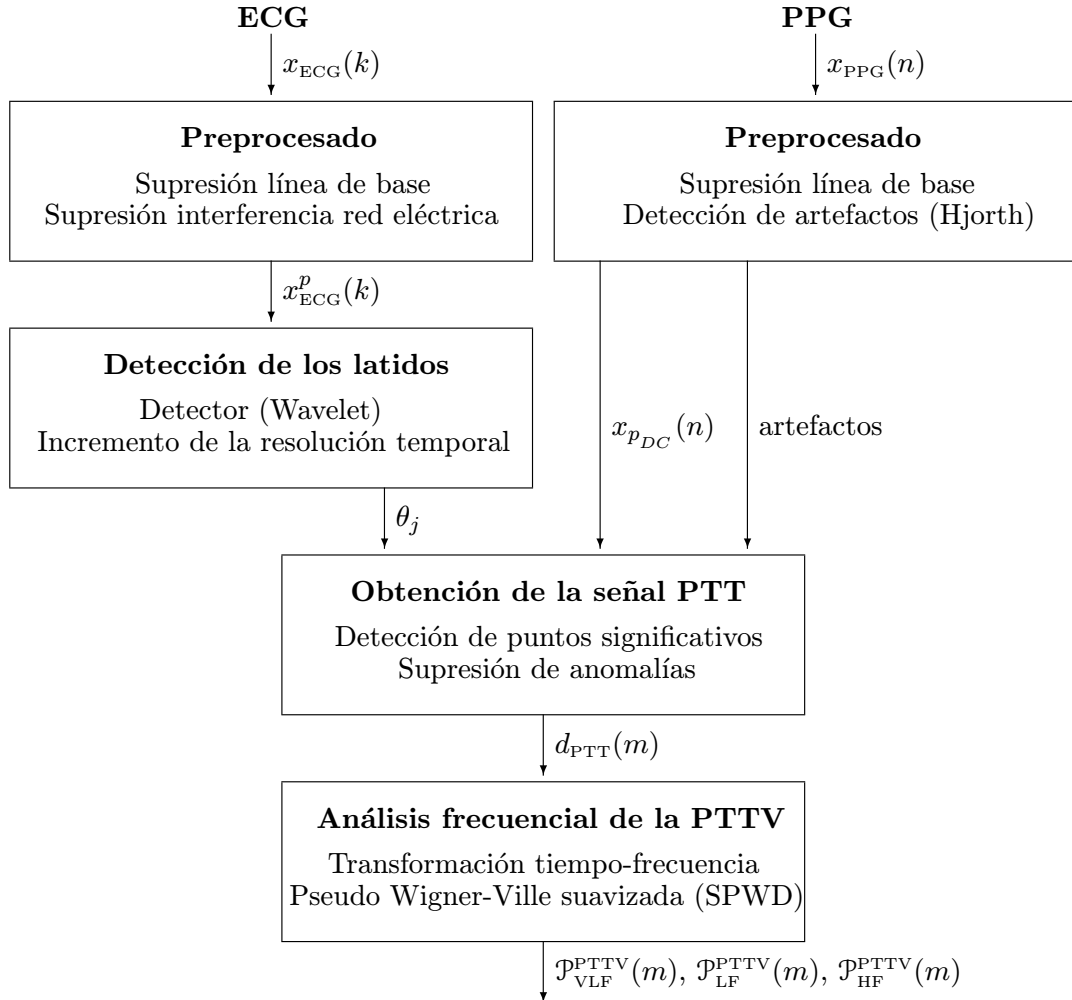


Figura 5.3: Esquema del procesado de la PTTV.

5.2.1 Obtención de la PTTV

Para el cálculo de la PTT se ha considerado el tiempo que le cuesta a la onda de pulso viajar desde la válvula aórtica al dedo de la mano. Como suele hacerse, los instantes de medida considerados han sido el pico de la onda R como instante de inicio y el 50% del valor máximo de la forma del pulso de la PPG como instante de llegada. Ya se comentó en la Sección 1.6.2 que estos instantes de medida son una aproximación y que se está incluyendo el periodo de pre-eyección en la medida. Por tanto el instante inicial se detectará en la señal ECG y el de llegada en la PPG.

Instante inicial de la onda de pulso para el cálculo de la PTT

Para el cálculo del instante inicial de la onda de pulso se detecta el pico de la onda R con la metodología presentada en el capítulo anterior. En primer lugar se realiza un preprocesado para la supresión de la línea de base y de la interferencia de la red eléctrica, ver Sección 4.3.1, y posteriormente se detecta el pico de la onda R mediante el detector wavelet descrito en la Sección 4.3.2. A la salida del detector se incrementa la resolución temporal de la medida mediante una interpolación en torno al QRS con splines cúbicos obteniendo los instantes iniciales de la onda de pulso, θ_j , para cada latido j con una resolución temporal de 0.5 ms.

Instante de llegada de la onda de pulso para el cálculo de la PTT

Para cada latido j detectado por el detector wavelet se aplica el siguiente proceso:

- Incremento de la resolución temporal. Dado que la señal $x_{\text{PPG}}(n)$ se encuentra muestreada a 100 Hz, ver Sección 2.3.2, y la precisión temporal que se tiene en la detección de los latidos es equivalente a una frecuencia de muestreo de 2000 Hz, la señal $x_{\text{PPG}}(n)$ se interpola mediante splines cúbicas, obteniendo la señal $x_{\text{PPG}}^i(\theta)$ muestreada a 2000 Hz.
- Detección del pico de la onda de pulso asociado al latido j , θ_{p_j} . Se detecta el máximo en la señal $x_{\text{PPG}}^i(\theta)$ entre los 150 ms posteriores al latido j y el latido $j + 1$

$$\theta_{p_j} = \arg \max_{\theta} [x_{\text{PPG}}^i(\theta_j + 300), \dots, x_{\text{PPG}}^i(\theta), \dots, x_{\text{PPG}}^i(\theta_{j+1})]. \quad (5.1)$$

- Detección del inicio de la onda de pulso asociado al latido j , θ_{i_j} . En primer lugar se determina el mínimo de la PPG, θ_{m_j} , entre θ_j y θ_{p_j} . A continuación se busca un instante de cambio brusco en la señal $x_{\text{PPG}}^i(n)$, mediante la segunda derivada de la señal, entre θ_{m_j} y θ_{p_j} . Si no se encuentra un cambio que supere el umbral establecido, se considera como instante inicial θ_{m_j}

$$\theta_{m_j} = \arg \min_{\theta} [x_{\text{PPG}}(\theta_j), \dots, x_{\text{PPG}}(\theta), \dots, x_{\text{PPG}}(\theta_{p_j})] \quad (5.2)$$

$$\theta_{i_j} = \left\{ \begin{array}{l} \theta_{m_j} \\ \arg \min_{\theta} \left[\frac{\partial^2 x_{\text{PPG}}(\theta)}{\partial \theta^2} \right] > 0.03 \end{array} \right. \quad \frac{\partial^2 x_{\text{PPG}}(\theta)}{\partial \theta^2} < 0.03 \quad \forall \theta \in \{\theta_{m_j}, \dots, \theta_{p_j}\}. \quad (5.3)$$

El valor de 0.03 del umbral fue determinado empíricamente.

- Detección del instante de llegada, θ_{l_j} , de la onda de pulso j . La referencia que hemos considerado en nuestro estudio es el 50 % del valor máximo de la forma del pulso de la PPG, por tanto calculamos θ_{l_j} como

$$\theta_{l_j} = \arg \min_{\theta} \left[x_{\text{PPG}}^i(\theta) \geq x_{\text{PPG}}^i(\theta_{i_j}) + \frac{x_{\text{PPG}}^i(\theta_{p_j}) - x_{\text{PPG}}^i(\theta_{i_j})}{2} \right] \quad \forall \theta \in \{\theta_{i_j}, \dots, \theta_{p_j}\}. \quad (5.4)$$

Obtención de la señal PTT

Para cada latido j se obtiene un valor de la señal PTT

$$d_{\text{PTT}}(\theta_j) = \theta_{l_j} - \theta_j. \quad (5.5)$$

Los latidos que presentan un valor de la señal PTT, $d_{\text{PTT}}(\theta_j)$, fuera del rango [150 ms 400 ms] se consideraron como no validos. Al igual que ocurre con la señal HRV, la señal PTT se encuentra muestreada de forma no uniforme en los instantes de ocurrencia de los latidos, resultando

$$d_{\text{PTT}}^u(\theta) = \sum_{j=1}^M (\theta_{l_j} - \theta_j) \delta(\theta - \theta_j) = \sum_{j=1}^M d_{\text{PTT}}(\theta) \delta(\theta - \theta_j). \quad (5.6)$$

Para la obtención de la señal PTT uniformemente muestreada a 2 Hz, $d_{\text{PTT}}(m)$, se realiza un interpolado mediante splines cúbicas.

En la Figura 5.4 se muestra un ejemplo de obtención de la señal PTT, donde se muestran los puntos significativos del análisis.

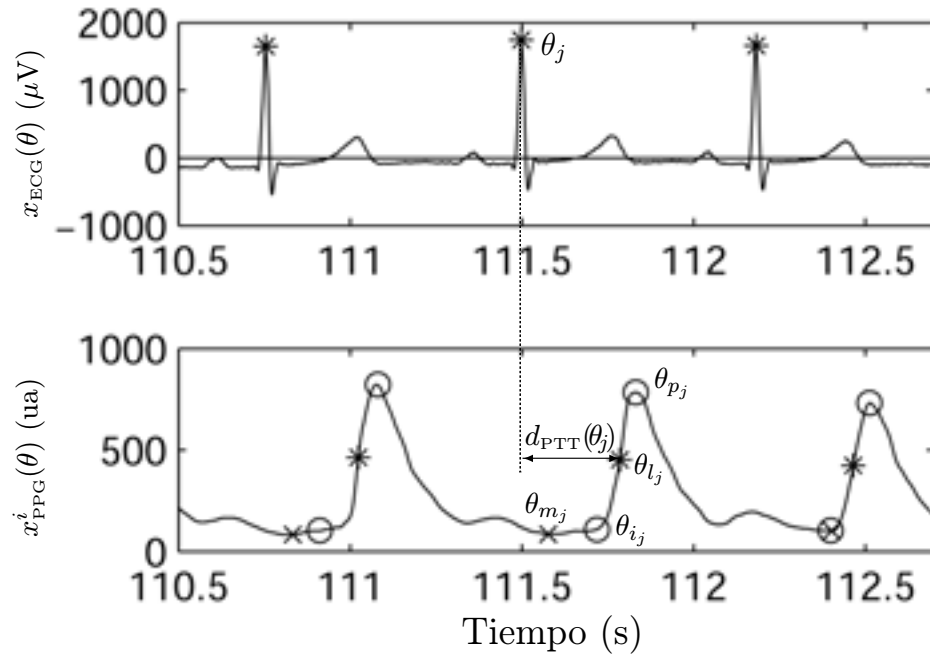


Figura 5.4: Ejemplo de obtención de la señal PTT.

5.2.2 Análisis frecuencial de la PTTV

Para el análisis frecuencial de la PTTV, y dado su carácter no estacionario, se utilizó una transformación tiempo-frecuencia basada en la pseudo Wigner-Ville suavizada. La elección de este método de entre los descritos en la Sección 4.2, al igual que para la HRV, se fundamenta principalmente en el hecho de que presenta una buena resolución tanto temporal como frecuencial, además permite un control independiente del filtrado en tiempo y en frecuencia.

Para el análisis frecuencial de la señal PTT, $d_{\text{PTT}}(m)$, en primer lugar se suprime la media para quedarnos únicamente con la PTTV, $d_{\text{PTTV}}(m)$,

$$d_{\text{PTTV}}(m) = d_{\text{PTT}}(m) - \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M d_{\text{PTT}}(i). \quad (5.7)$$

Seguidamente se calcula la señal analítica de la PTTV, $a_{d_{\text{PTTV}}}(m)$, para reducir los términos interferentes. La señal analítica se define como

$$a_{d_{\text{PTTV}}}(m) = d_{\text{PTTV}}(m) + j\hat{d}_{\text{PTTV}}(m). \quad (5.8)$$

donde $\hat{d}_{\text{PTTV}}(m)$ representa la transformada de Hilbert de la señal PTTV. En el dominio frecuencial equivale a

$$A_{d_{\text{PTTV}}}(\omega) = 2D_{\text{PTTV}}(\omega)U(\omega) \quad (5.9)$$

donde $U(\omega)$ es la función escalón en el dominio frecuencial y $A_{d_{\text{PTTV}}}(\omega)$ y $D_{\text{PTTV}}(\omega)$ son las transformadas de Fourier de $a_{d_{\text{PTTV}}}(m)$ y $d_{\text{PTTV}}(m)$, respectivamente. De esta forma se suprimen las componentes frecuenciales asociadas a las frecuencias negativas reduciéndose así los términos interferentes como ya se comentó en la Sección 4.2.2. El cálculo de la señal analítica $a_{d_{\text{PTTV}}}(m)$ se ha realizado en el dominio frecuencial mediante la transformada rápida de Fourier. Después se obtiene la representación tiempo-frecuencia de $a_{d_{\text{PTTV}}}(m)$ mediante la SPWD discreta de $2L$ puntos, $P_{\text{PTTV}}(m, l)$, usando la expresión 4.23.

La Figura 5.5 muestra una señal de PTTV real durante un evento DAP asociado a apnea y su correspondiente distribución pseudo Wigner-Ville suavizada, donde puede apreciarse cómo la componente HF presenta una frecuencia aproximadamente constante y que aparece una componente de LF durante el evento DAP.

Finalmente se calcula la potencia en cada una de las bandas (VLF, LF, HF), definidas de manera idéntica a las del análisis clásico de la variabilidad del ritmo cardiaco, para cada instante de tiempo obteniendo $\mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{PTTV}}(m)$, $\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{PTTV}}(m)$ y $\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{PTTV}}(m)$

$$\mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{1}{2L} \sum_{l=0,003L/(F_m/2)}^{l=0,04L/(F_m/2)} P_{\text{PTTV}}(m, l) \quad (5.10)$$

$$\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{1}{2L} \sum_{l=0,04L/(F_m/2)}^{l=0,15L/(F_m/2)} P_{\text{PTTV}}(m, l) \quad (5.11)$$

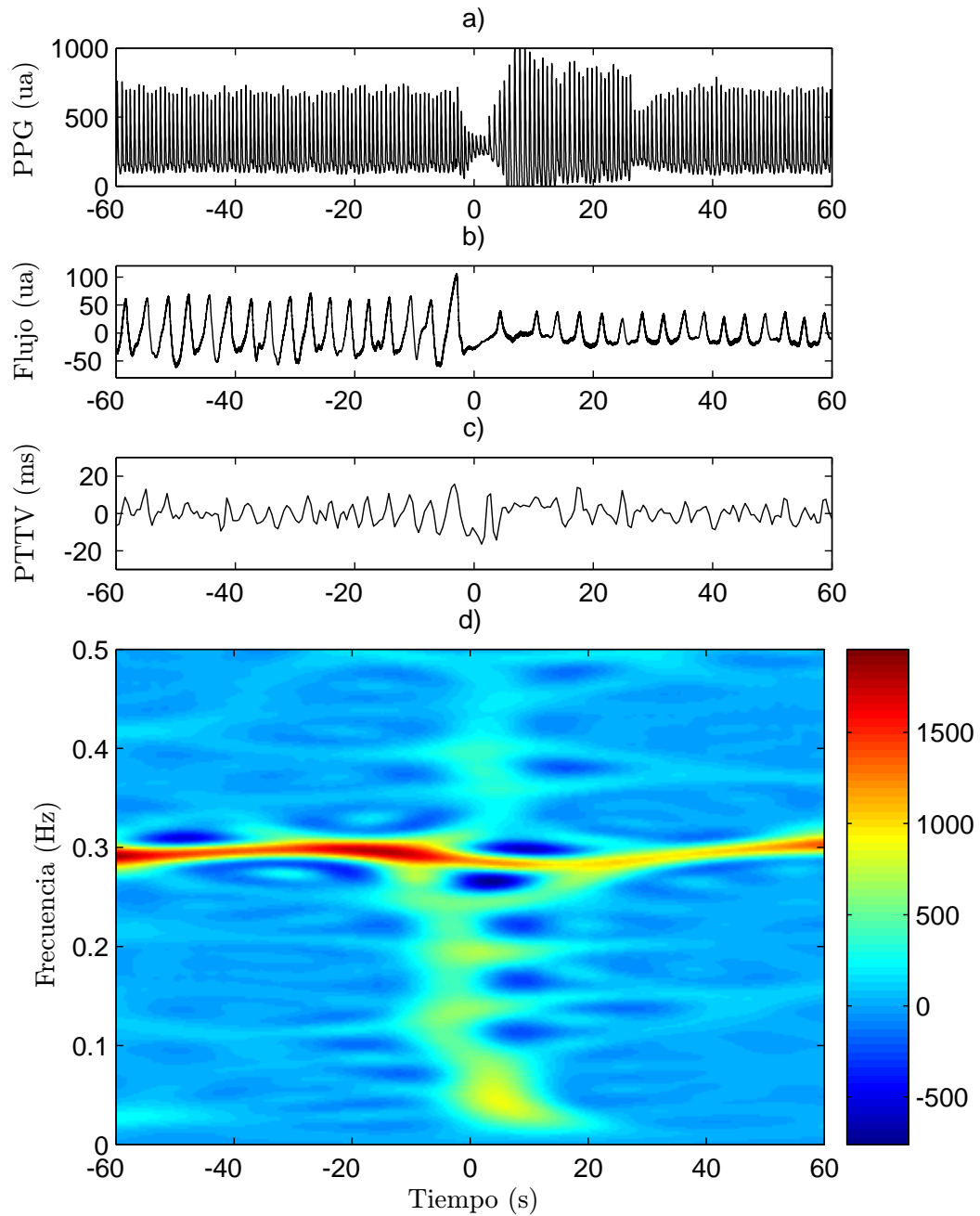


Figura 5.5: PTTV durante un evento DAP real asociado a apnea. Señal PPG con un marcado evento DAP en (a). En (b) señal de flujo respiratorio con una apnea en torno al instante de referencia. Señal PTTV en (c) y su SPWD en (d).

$$\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{1}{2L} \sum_{l=0,15L/(F_m/2)}^{l=0,5L/(F_m/2)} P_{\text{PTTV}}(m, l). \quad (5.12)$$

También se calculó la potencia en cada banda normalizada con respecto a la potencia total, $\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{PTTV}}(m)$,

$$\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{PTTV}}(m) = \mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{PTTV}}(m) + \mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{PTTV}}(m) + \mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{PTTV}}(m) \quad (5.13)$$

$$\mathcal{P}_{\text{VLF}_n}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{VLF}}^{\text{PTTV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{PTTV}}(m)} \quad (5.14)$$

$$\mathcal{P}_{\text{LF}_n}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{PTTV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{PTTV}}(m)} \quad (5.15)$$

$$\mathcal{P}_{\text{HF}_n}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{PTTV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{T}}^{\text{PTTV}}(m)} \quad (5.16)$$

y el ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}^{\text{PTTV}}(m)$,

$$\mathcal{R}_{\text{LF/HF}}^{\text{PTTV}}(m) = \frac{\mathcal{P}_{\text{LF}}^{\text{PTTV}}(m)}{\mathcal{P}_{\text{HF}}^{\text{PTTV}}(m)}. \quad (5.17)$$

En la Figura 5.6 se muestra la potencia de la PTTV en cada una de las bandas para la señal real del evento DAP representado en la Figura 5.5.

5.3 Análisis estadístico de la PTTV durante eventos DAP

En este capítulo se analiza si la PTTV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no y si lo hace mejor que la HRV. Para ello se realizó un análisis similar al presentado en el Capítulo 4 para la HRV, donde se definieron un conjunto de índices, tanto temporales como frecuenciales, de la PTTV y se realizó un estudio estadístico para ver la evolución temporal de los mismos y si presentaban diferencias estadísticamente significativas entre los DAP asociados a apnea de los que no.

5.3.1 Agrupación de eventos DAP en función de los marcadores apnéicos

Al igual que en el capítulo anterior para realizar el análisis estadístico es necesario disponer de un conjunto de eventos DAP de los que se conozca si están asociados a apnea o no, y que serán los que servirán de referencia en el análisis estadístico y posterior proceso de clasificación.

El conjunto de eventos DAP clasificados manualmente utilizados en el análisis de la PTTV fue el mismo que el empleado para el análisis de la HRV, ver Sección 4.4.1. El número total de eventos DAP clasificados manualmente fue de 268 y se agruparon en 5 grupos (G_1 - G_5). Los grupos G_1 , G_2 y G_3 se agruparon en un único grupo que se denota

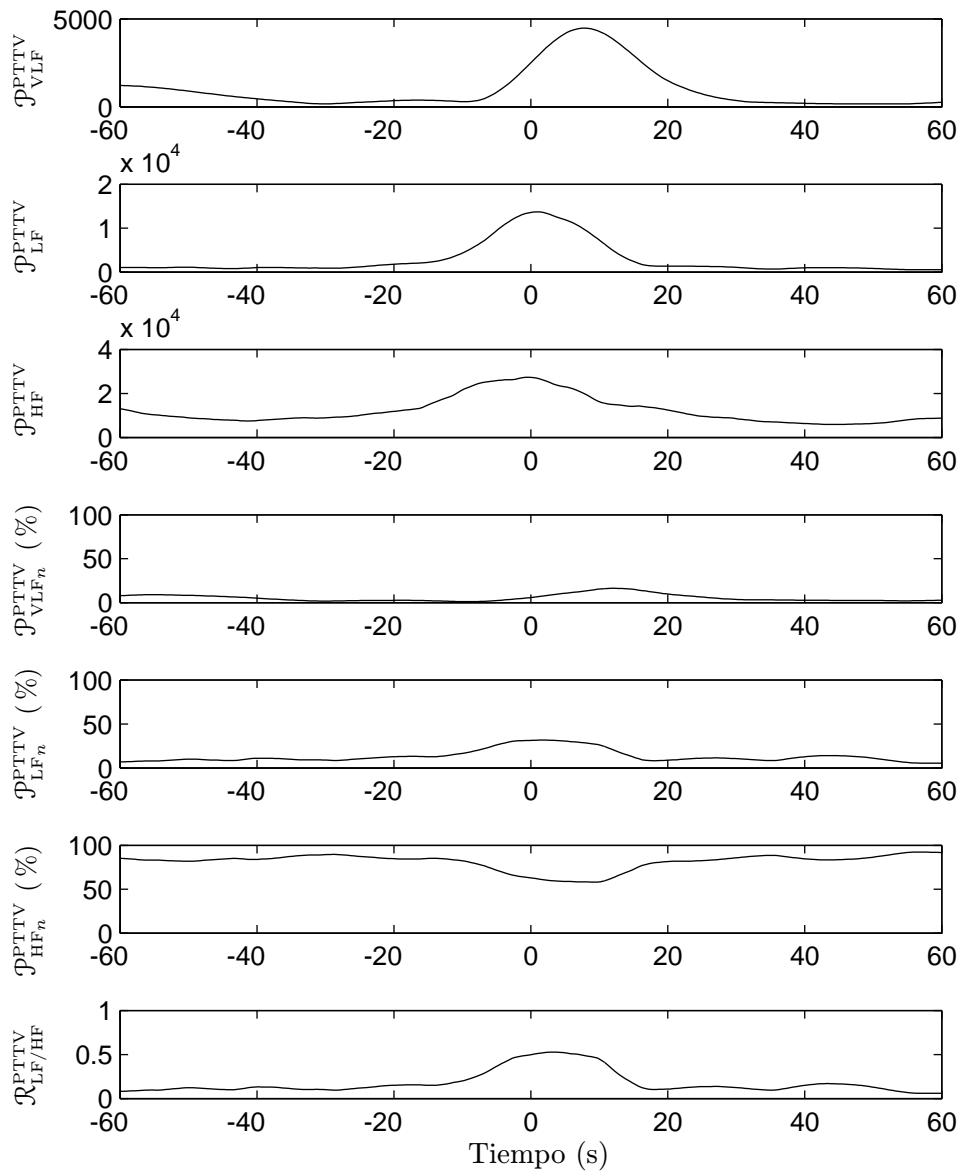


Figura 5.6: Potencia de la PTTV en cada una de las bandas frecuenciales durante un DAP asociado a apnea.

G_a (grupo apnéico) al igual que G_4 y G_5 que se unieron en un único grupo que denotamos G_n (grupo no apnéico).

En la Figura 4.17 se muestran ejemplos representativos de las señales de flujo respiratorio, esfuerzo abdominal, SaO_2 , PPG y ECG para cada uno de los grupos definidos y en la Tabla 4.1 se presenta un resumen de los eventos DAP en cada grupo.

5.3.2 Conjunto de índices

Para cuantificar las variaciones autonómicas que se producen durante los DAP, asociados o no a reducciones del flujo respiratorio, desaturaciones de oxígeno o a ningún cambio en los patrones respiratorios, se emplearon las mismas cuatro ventanas temporales que se definieron para la HRV (w_r , w_d , w_p y w_g). La Figura 5.7 muestra la media \pm la desviación estándar de las señales de PTT, $d_{\text{PTT}}(m)$, de los 268 eventos DAP clasificados como apnéicos o no apnéicos y las ventanas de análisis definidas.

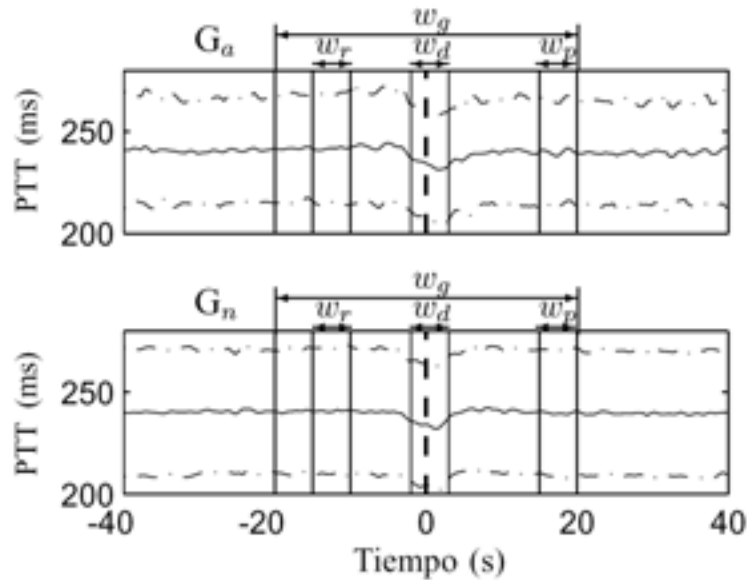


Figura 5.7: $d_{\text{PTT}}(m)$ media \pm D.E. para eventos DAP apnéicos y no apnéicos. Ventanas de análisis (w_r referencia, w_d DAP, w_p posterior, w_g global). La línea punteada indica el inicio del DAP.

Para eliminar la variabilidad entre sujetos de los índices temporales, las señales de PTT se normalizaron para cada evento DAP suprimiendo el valor medio y dividiendo por la varianza de la señal en fragmentos de 5 minutos de duración y centrados en el inicio del DAP, obteniéndose para cada evento DAP un fragmento de la señal PTT normalizada, $d_{\text{PTT}_n}(m)$. Para cada evento DAP se definieron un conjunto de índices en función de la PTTV, tanto temporales como frecuenciales, en base a la media y la desviación estándar de las diferentes señales en cada una de las ventanas de análisis w , con $w \in \{w_r, w_d, w_p, w_g\}$:

- Índices temporales.
 - Media de la señal PTT normalizada en la ventana de análisis, \bar{d}_{PTTn}^w
 - Desviación estándar de la señal PTT normalizada en la ventana de análisis, $\sigma_{d_{PTTn}}^w$
- Índices frecuenciales.
 - Media de la potencia normalizada de la PTTV en la banda de muy baja frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{P}}_{VLFn}^{PTTV^w}$
 - Media de la potencia normalizada de la PTTV en la banda de baja frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{P}}_{LFn}^{PTTV^w}$
 - Media de la potencia normalizada de la PTTV en la banda de alta frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^w}$
 - Media del ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia en la ventana de análisis, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^w}$
- Índices incrementales. Además de los índices anteriormente definidos, se consideró para los índices promediados las diferencias entre las ventanas de referencia y durante el DAP y las diferencias entre las ventanas de referencia y la ventana posterior al DAP.
 - Índices incrementales en tiempo. $\Delta\bar{d}_{PTTn}^{w_r-w_d}$ y $\Delta\bar{d}_{PTTn}^{w_r-w_p}$
 - Índices incrementales en frecuencia. $\Delta\bar{\mathcal{P}}_{VLFn}^{PTTV^{w_r-w_d}}$, $\Delta\bar{\mathcal{P}}_{VLFn}^{PTTV^{w_r-w_p}}$, $\Delta\bar{\mathcal{P}}_{LFn}^{PTTV^{w_r-w_d}}$, $\Delta\bar{\mathcal{P}}_{LFn}^{PTTV^{w_r-w_p}}$, $\Delta\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_r-w_d}}$, $\Delta\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_r-w_p}}$, $\Delta\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_r-w_d}}$ y $\Delta\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_r-w_p}}$

El número total de índices del estudio es 34.

5.3.3 Test estadísticos

Finalmente se realizaron un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis. Uno para analizar la evolución temporal de los índices durante el DAP y otro para comparar las diferencias entre los distintos grupos (G_1 - G_5) para cada índice. Para cada uno de los dos test se aplicó posteriormente un análisis post-hoc para determinar entre que pares existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

5.4 Análisis discriminante

Al igual que en el capítulo anterior se realizó un análisis lineal discriminante para clasificar los eventos DAP en apnéicos o no apnéicos, pero en este caso se utilizaron los índices derivados de la PTT, definidos en la Sección 5.3.2. En primer lugar se realizó una selección de características y en segundo lugar la clasificación.

5.4.1 Selección de características

En nuestro caso se ha empleado un método por pasos *forward* para la selección de características, donde para cada variable que se añade se evalúan las prestaciones del clasificador en términos de máxima *Acc* sobre el conjunto de DAPs de entrenamiento, de los que se conoce a que grupo pertenecen y que se definieron en la Sección 4.4.1. En la evaluación de las prestaciones del clasificador se ha utilizado la técnica *leave-one-out* (dejar uno fuera) que consiste en quitar un evento DAP del conjunto de entrenamiento, entrenar el clasificador con el resto de eventos y clasificar el evento que se ha extraído, evaluando el error o acierto cometido por el clasificador. Este proceso se repite para todos los DAP del conjunto de entrenamiento extrayendo cada vez un DAP diferente, de forma que al final se computa en número de *TP*, *TN*, *FP* y *FN* y a partir de estos la *Acc* que se obtiene al incluir la nueva variable.

5.4.2 Clasificación

Asumiendo que los grupos son separables linealmente, podemos utilizar un modelo lineal, LDA. Que sean separables linealmente implica que los grupos se pueden separar utilizando una combinación lineal de las características que describen a los objetos.

En nuestro problema disponemos de 268 datos de entrenamiento, que corresponden a los eventos DAP definidos en la Sección 4.4.1. Con ellos se calculan las matrices de medias μ_a y μ_n (para los grupos DAP apnéico, g_a , y DAP no apnéico, g_n , respectivamente) mediante la ecuación 4.68 y la matriz de covarianza C mediante la ecuación 4.76. Una vez entrenado el clasificador, se obtienen los índices de la PTTV, \mathbf{y}_k , definidos en la Sección 5.3.2 para cada evento DAP, k , que se detecta en la señal PPG. A continuación se evalúa la función discriminante asociada a cada grupo de acuerdo con 4.80, obteniendo dos valores $f_a(\mathbf{y}_k)$ y $f_n(\mathbf{y}_k)$ de forma que el evento DAP k -ésimo se considera apnéico si $f_a(\mathbf{y}_k) > f_n(\mathbf{y}_k)$, por el contrario si $f_a(\mathbf{y}_k) < f_n(\mathbf{y}_k)$ el evento DAP se considera no apnéico.

5.5 Estudio clínico

En los capítulos anteriores se presentó un estudio clínico en el que se evaluó el valor diagnóstico de los eventos DAP mediante el índice r_{DAP} o $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$. En el presente capítulo se ha incluido información de la PTTV para discriminar los eventos DAP asociados a apneas de los que no con el objetivo de incrementar la especificidad del método diagnóstico. A continuación se presenta un estudio clínico semejante al de capítulos anteriores, ver Secciones 3.4.2 y 4.6 para evaluar la mejora de incorporar información de la PTTV en el diagnóstico del OSAS basado en la PPG.

Valor diagnóstico de los eventos DAP considerados como apnéicos según la PTTV. Índice $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$

Al igual que en los capítulos anteriores, se utilizó la base de datos MSDBII y se clasificaron los periodos polisomnográficos de 1 hora que se muestran en la Tabla 3.3. El proceso utilizado fue el siguiente:

- En primer lugar se analizó la señal PPG para la detección de los eventos DAP utilizando el detector descrito en 3.2.1.
- Posteriormente se obtuvo la PTTV mediante la metodología descrita en 5.2. En el estudio no se consideraron los eventos DAP en los que el número de latidos con un valor no válido, ver Sección 5.2.1, de la señal PTT en los dos minutos en torno al DAP era superior a 3. Dado que se pretende comparar el índice derivado de la PTT con los índices r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$, únicamente se tuvieron en cuenta los DAP en los que el cálculo de la HRV y PTTV era confiable. Es por esto que los resultados en este capítulo para los índices r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ serán ligeramente diferentes a los presentados en las Secciones 3.4.3 y 4.7.3.
- A continuación se calcularon los índices de la PTTV, descritos en 5.3.2, para cada evento DAP y se clasificaron según la metodología descrita en la Sección 5.4 como DAP apnéicos o no apnéicos. Se calculó el índice número de eventos DAP apnéicos según la PTTV por hora, $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$.
- Después los periodos polisomnográficos de 1 hora se clasificaron en patológicos o normales en función de los índices r_{DAP} , $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ y $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$. Se obtuvieron las curvas ROC asociadas a cada índice variando el umbral de decisión. También se realizó un análisis estadístico de Wilcoxon para cada uno de los índices con el fin de analizar su capacidad de discriminación entre periodos patológicos y periodos normales.
- Finalmente, se realizó una clasificación de cada uno de los sujetos en función del porcentaje de fragmentos polisomnográficos de 1 hora clasificados como patológicos. Seis pacientes de los 21 existentes se excluyeron en este análisis ya que la duración de las señales de ECG y PPG de aceptable calidad era menor de 5 horas. De los 15 restantes 8 pertenecían a pacientes OSAS y 7 a normales.

5.6 Resultados

5.6.1 Análisis estadístico

En la Tabla 5.1 se muestran los resultados del análisis estadístico de Kruskal-Wallis para la discriminación entre grupos de cada uno de los índices. La primera fila es el p valor del test y las restantes muestran un número (o números) indicando que grupo (o grupos) presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo que define la fila.

Tabla 5.1: Resultados del análisis estadístico de Kruskal-Wallis para la discriminación entre grupos de cada uno de los índices. La primera fila es el p valor del test y las restantes muestran un número (o números) indicando que grupo (o grupos) presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo que define la fila.

	$\bar{d}_{PTT}^{w_r}$	$\bar{d}_{PTT}^{w_d}$	$\bar{d}_{PTT}^{w_p}$	$\bar{d}_{PTT}^{w_g}$	$\Delta\bar{d}_{PTT}^{w_r-w_d}$	$\Delta\bar{d}_{PTT}^{w_r-w_p}$
p	0.0119	0.0435	0.0136	0.0143	0.0003	0.7439
G ₁	-	-	-	-	-	-
G ₂	5	5	5	5	4	-
G ₃	-	-	-	-	4	-
G ₄	5	-	5	5	2 3 5	-
G ₅	2 4	2	2 4	2 4	4	-

	$\sigma_{dPTT}^{w_r}$	$\sigma_{dPTT}^{w_d}$	$\sigma_{dPTT}^{w_p}$	$\sigma_{dPTT}^{w_g}$
p	0.0008	0.0001	<0.0001	<0.0001
G ₁	4	2 4	4	4
G ₂	-	1 3	-	4
G ₃	4	2 4	4 5	4
G ₄	1 3	1 3	1 3	1 2 3 5
G ₅	-	-	3	4

	$\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{w_g}}$	$\Delta\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{w_r-w_d}}$	$\Delta\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{w_r-w_p}}$
p	0.7764	0.0892	0.0888	0.0751	0.0905	0.2936
G ₁	-	-	-	-	-	-
G ₂	-	-	-	-	-	-
G ₃	-	-	-	-	-	-
G ₄	-	-	-	-	-	-
G ₅	-	-	-	-	-	-

	$\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{w_g}}$	$\Delta\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{w_r-w_d}}$	$\Delta\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{w_r-w_p}}$
p	0.0098	0.1781	0.013	0.0423	0.3996	0.3844
G ₁	2 3	-	2 3	2	-	-
G ₂	1	-	1	1	-	-
G ₃	1	-	1	-	-	-
G ₄	-	-	-	-	-	-
G ₅	-	-	-	-	-	-

	$\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_g}}$	$\Delta\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_r-w_d}}$	$\Delta\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{w_r-w_p}}$
p	0.1392	0.0401	0.0153	0.0278	0.0884	0.7782
G ₁	-	-	2	-	-	-
G ₂	-	4	1	-	-	-
G ₃	-	-	-	-	-	-
G ₄	-	2	-	-	-	-
G ₅	-	-	-	-	-	-

	$\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_r}}$	$\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_d}}$	$\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_p}}$	$\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_g}}$	$\Delta\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_r-w_d}}$	$\Delta\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{w_r-w_p}}$
p	0.0182	0.0746	0.0206	0.0254	0.4156	0.855
G ₁	2	-	2 3	2	-	-
G ₂	1	-	1	1	-	-
G ₃	-	-	1	-	-	-
G ₄	-	-	-	-	-	-
G ₅	-	-	-	-	-	-

En la Figura 5.8 se muestran los valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la PTTV en cada ventana de análisis. De arriba abajo, tiempo de tránsito de pulso medio (\bar{d}_{PTTn}), desviación estándar del tiempo de tránsito de pulso (σ_{dPTTn}), potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV}$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV}$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV}$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV}$.

En la Tabla 5.2 se presentan los promedios de la variación porcentual de los índices frecuenciales de la HRV y PTTV durante el DAP para cada uno de los grupos y para el total de los eventos DAP, G_T .

Tabla 5.2: Promedio de la variación porcentual de los índices frecuenciales de la HRV y PTTV durante el DAP para cada uno de los grupos y para el total de los eventos DAP, G_T

%	G_1	G_2	G_3	G_4	G_5	G_a	G_n	G_T
$\frac{\Delta \bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV^{wd-wr}}}{\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV^{wr}}}$	41.7	44.4	18.3	30	25.3	36.4	28.4	32.6
$\frac{\Delta \bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV^{wd-wr}}}{\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV^{wr}}}$	-22.7	-37.2	-8.8	-14	-29	-24.5	-18.9	-21.8
$\frac{\Delta \bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV^{wd-wr}}}{\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV^{wr}}}$	146.3	222.3	81.3	71.7	123.44	157.5	88.6	124.3
$\frac{\Delta \bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{wd-wr}}}{\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV^{wr}}}$	118.8	75.7	55.2	80	97.6	84.4	85.6	85
$\frac{\Delta \bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{wd-wr}}}{\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV^{wr}}}$	-20.1	-20	-17	-14.9	-17.9	-19.2	-15.8	-17.53
$\frac{\Delta \bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{wd-wr}}}{\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{PTTV^{wr}}}$	203.1	156.5	105.9	134.9	171.5	157.9	146.6	152.3

5.6.2 Análisis discriminante

Los resultados del método por pasos para la selección de características mostraron que los mejores índices para la clasificación entre G_a y G_n son σ_{dPTT}^{wg} , $\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{wd}}$ y $\Delta \bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{wr-wd}}$ obteniendo una exactitud $Acc=66\%$, una sensibilidad $S=58\%$ y una especificidad $Sp=75\%$. En el análisis discriminante basado en la HRV, los índices que mostraron una mayor utilidad en la clasificación fueron $\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV^{wg}}$, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^{HRV^{wg}}$, $\sigma_{d_{HF_n}}^{wd}$ y $\Delta \bar{d}_{HF_n}^{wr-wd}$.

5.6.3 Estudio clínico

Los resultados de la clasificación en función del índice r_{DAP}^{PTTV} se muestran en la Tabla 5.3 y la curva ROC de la clasificación de periodos polisomnográficos se presenta en la Figu-

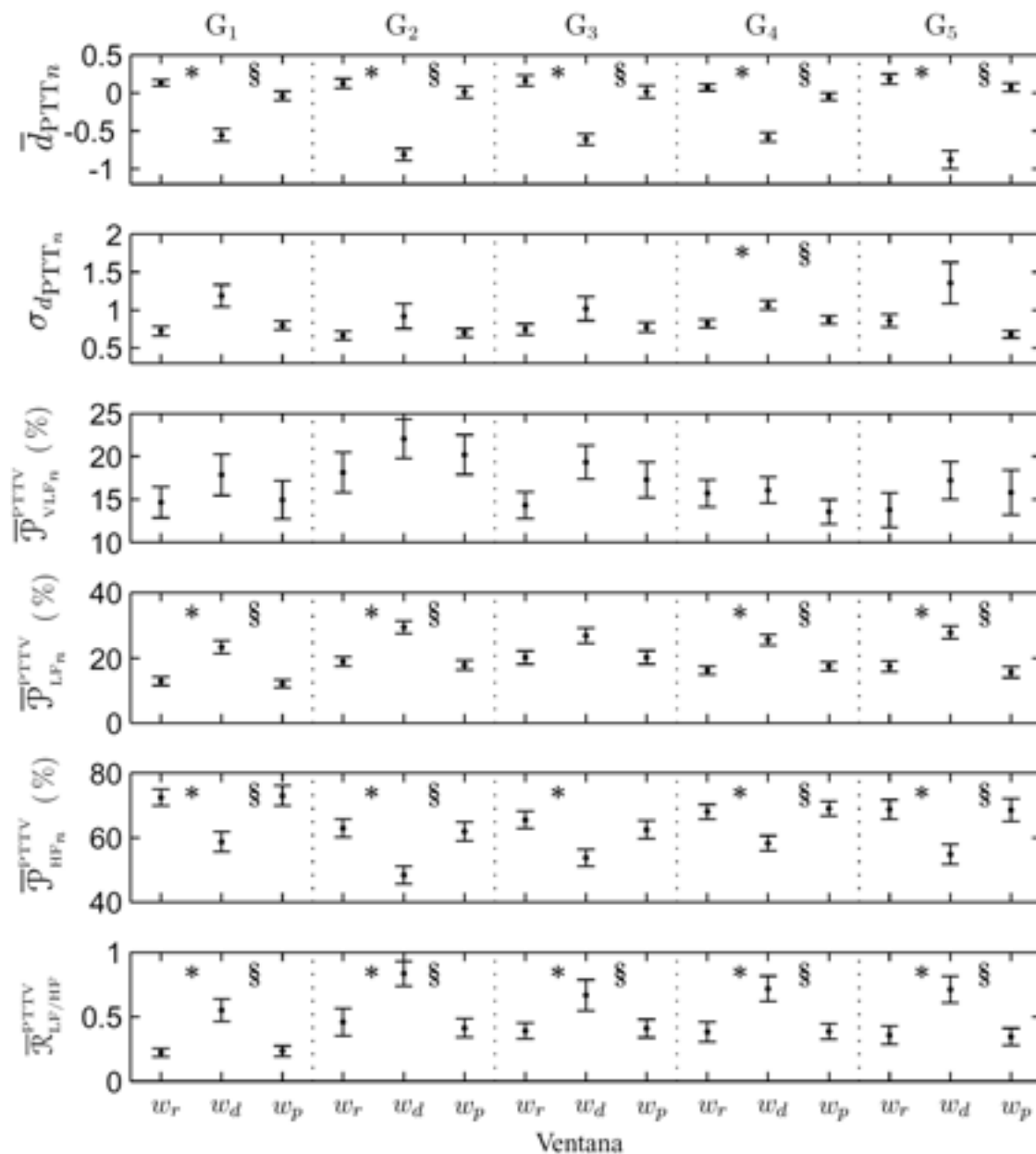


Figura 5.8: Valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la PTTV para cada ventana de análisis (w_r referencia, w_d durante el DAP, w_p posterior al DAP). De arriba abajo, tiempo de tránsito de pulso medio (\bar{d}_{PTT_n}), desviación estándar del tiempo de tránsito de pulso (σ_{dPTT_n}), potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV}$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV}$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV}$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HP}^{PTTV}$. El * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las ventanas w_r y w_d y el § un $p < 0.05$ entre las ventanas w_d y w_p .

ra 5.9. Además se han añadido los datos de los índices r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ para observar el efecto de incluir la información de la PTTV en la discriminación de los eventos DAP como apnéicos o no apnéicos. Al incluir información de la PTTV se consiguen resultados similares a los obtenidos con la HRV en términos de S , Sp y Acc . Ambos métodos mejoran significativamente la precisión en la clasificación de periodos polisomnográficos con respecto al método basado únicamente en los eventos DAP, r_{DAP} . El índice $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ presenta unos valores de $Acc=75\%$, $S=81.8\%$ y $Sp=73.9\%$.

Además el resultado del análisis estadístico de Wilcoxon de los tres índices muestra un mayor poder discriminante entre patológicos y normales para $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ ($p=0.002$) que para r_{DAP} ($p=0.037$) y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ ($p=0.038$).

Tabla 5.3: Resultados de la clasificación

Índice	Clasificación de periodos PSG					Clasificación de sujetos		
	S (%)	Sp (%)	Acc (%)	AUC (%)	p	S (%)	Sp (%)	Acc (%)
r_{DAP}	81.8	59.4	62.5	69.7	0.037	75	71.4	73.3
$r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$	81.8	71	72.5	69.4	0.038	87.5	71.4	80
$r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$	81.8	73.9	75	78.1	0.002	87.5	71.4	80

Las curvas ROC representadas en la Figura 5.9 se han obtenido variando los umbrales de decisión para los índices r_{DAP} , $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ y $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$, donde se puede apreciar el incremento de las prestaciones del método diagnóstico al incluir información de la PTTV. El AUC obtenida para $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ presenta un incremento próximo al 10% con respecto a r_{DAP} y $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$.

En cuanto a la clasificación de sujetos, la inclusión de la HRV o la PTTV incrementa la precisión en un 6.7%.

5.7 Discusión

En este capítulo se ha presentado un análisis de la PTTV durante los eventos DAP en registros polisomnográficos de niños. El objetivo principal del análisis es la utilización de índices de la PTTV para discriminar entre eventos DAP asociados a apnea de los que no presentan esta asociación y, por tanto, mejorar el método diagnóstico.

Dado el carácter no estacionario de la señal PTTV en nuestra aplicación, para su análisis frecuencial se utilizó una transformación tiempo-frecuencia basada en la pseudo Wigner-Ville suavizada. La elección de este método de entre los descritos en la Sección 4.2 se fundamenta principalmente en el hecho de que presenta una buena resolución tanto temporal como frecuencial. Puesto que estamos analizando el mismo fenómeno fisiológico que en el Capítulo 4 se empleó la misma distribución, la SPWD, con las mismas ventanas de suavizado temporal y frecuencial.

En la Figura 5.5 se presenta un ejemplo representativo del comportamiento frecuencial de la PTTV durante los eventos DAP. Los cambios que se producen en la PTTV se

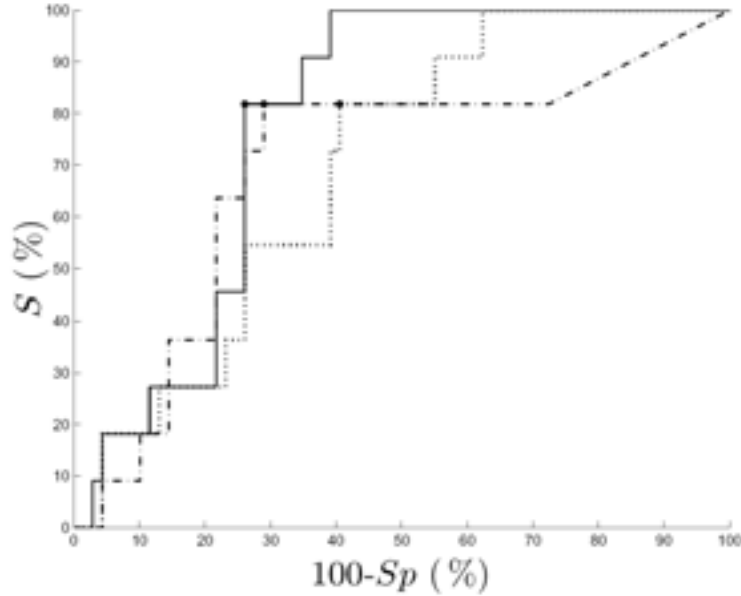


Figura 5.9: Curvas ROC para los índices $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ (línea continua), $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ (línea discontinua) y r_{DAP} (línea de puntos). Los marcadores muestran los puntos donde se presentan los resultados.

analizaron y cuantificaron mediante un estudio estadístico cuyos resultados se presentan en la Figura 5.8. Estos resultados muestran una disminución en la señal $d_{\text{PTT}_n}(m)$ en la ventana de análisis durante el DAP, apareciendo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la ventana de referencia y la ventana posterior al DAP para los grupos G_1 , G_2 y G_3 , (G_a), lo que concuerda con los resultados publicados en [43, 157, 158, 163, 164]. Sin embargo estos decrementos de la señal durante el DAP también presentan diferencias estadísticamente significativas cuando el DAP no está asociado a un evento apnéico (G_n), lo que implica que únicamente la detección de estos descensos de la señal PTT presenta una baja especificidad en la detección de apneas tal y como señalaron Poyares y colaboradores en [43].

La evolución temporal de los índices frecuenciales presenta un patrón similar en todos los grupos, un aumento de $\overline{\mathcal{P}}_{\text{LF}_n}^{\text{PTTV}}$ y de $\overline{\mathcal{R}}_{\text{LF}/\text{HF}}^{\text{PTTV}}$ y una disminución de $\overline{\mathcal{P}}_{\text{HF}_n}^{\text{PTTV}}$ durante el DAP, lo que indica una activación de la rama simpática del ANS seguida de un periodo de recuperación. Los cambios que se producen en estos índices frecuenciales durante el DAP mostraron diferencias estadísticamente significativas en prácticamente todos los índices y todos los grupos. En cuanto a la muy baja frecuencia, $\overline{\mathcal{P}}_{\text{VLF}_n}^{\text{PTTV}}$, no aparecen diferencias significativas entre las ventanas de análisis para ninguno de los grupos considerados.

Esta evolución temporal de los índices frecuenciales derivados de la PTTV es similar a la que se presentó en el Capítulo 4 basada en la HRV. Pese a que apenas existen estudios

que analicen la variabilidad de la señal PTT en el dominio frecuencial [224], este resultado confirma que una interpretación de las bandas frecuenciales de la PTTV similar a la que se realiza en el análisis clásico de la HRV es coherente. En la Tabla 5.10 se muestra de forma conjunta los resultados obtenidos para la evolución temporal de los parámetros temporales y frecuenciales de la HRV y la PTTV.

Una de nuestras hipótesis de trabajo en este capítulo es que dado que los vasos sanguíneos únicamente se encuentran inervados por nervios simpáticos, el análisis de la PTTV refleja principalmente las variaciones simpáticas, mientras que el análisis HRV refleja el balance simpático-vagal. Para verificar esta hipótesis se presentaron los promedios de la variación porcentual de los índices frecuenciales de la HRV y PTTV durante el DAP en la Tabla 5.2. Los resultados obtenidos ratifican nuestra hipótesis dado que el incremento medio de $\overline{\mathcal{P}}_{LF_n}^{HRV}$ durante todos los DAP analizados fue de un 32.6 %, mientras que para $\overline{\mathcal{P}}_{LF_n}^{PTTV}$ el incremento medio fue del 85 %. Sin embargo, la disminución en la actividad parasimpática reflejada en la HF, produjo una disminución media similar para los índices derivados de la PTTV y de la HRV, un 18 % para $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{PTTV}$ y un 22 % para la $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV}$.

En cuanto al análisis estadístico para evaluar la utilidad en la discriminación de eventos DAP apnéicos de los no apnéicos de cada uno de los índices, cuyos resultados se presentan en la Tabla 5.1, cabe destacar que apenas existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los índices frecuenciales. No obstante los índices de variabilidad de la PTT si que obtuvieron valores estadísticamente significativos entre los grupos, principalmente el índice $\sigma_{d_{PTT}}^{wg}$ donde el grupo G_4 presenta diferencias significativas con el resto de grupos. Los valores que se obtienen para $\sigma_{d_{PTT}}^{wg}$ son menores en el grupo G_4 en comparación con el resto, este resultado concuerda con los resultados publicados en [44, 158, 159] donde se afirma que durante el episodio apnéico hay un incremento del esfuerzo inspiratorio, que se manifiesta como un aumento de las oscilaciones de la señal PTT, y por tanto en una mayor variabilidad de la misma.

En el análisis discriminante que se realizó basado en un clasificador lineal se utilizó un método *forward* para la selección de características. Los resultados del método fueron que los índices más significativos para la discriminación entre DAP apnéicos y no apnéicos son $\sigma_{d_{PTT}}^{wg}$, $\overline{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{wg}}$ y $\Delta\overline{\mathcal{P}}_{VLF_n}^{PTTV^{wg}}$. Estos resultados concuerdan con los del análisis estadístico presentado en la Tabla 5.1, ya que el índice $\sigma_{d_{PTT}}^{wg}$ tiene unos valores más altos en el grupo G_a que en el grupo G_n y el análisis estadístico basado en el test de Kruskal-Wallis mostró el menor p valor para este índice, por lo que no es de extrañar que fuese el primer índice seleccionado por el método *forward*. Si comparamos con los índices seleccionados en el análisis discriminante basado en la HRV, que fueron $\overline{\mathcal{P}}_{HF_n}^{HRV^{wg}}$, $\mathcal{R}_{LF/HF}^{HRV^{wg}}$, $\sigma_{d_{HF_n}}^{wg}$ y $\Delta\overline{d}_{HF_n}^{wg}$, es significativo que en el caso de la HRV, el primer índice se corresponda con la HF, asociada a la componente de la respiración y al sistema parasimpático mientras que para el análisis de la PTTV este índice no presente diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ver Tabla 5.1. Este hecho es coherente con nuestra hipótesis de que la PTTV refleja fundamentalmente el sistema simpático y por tanto no refleja las diferencias en el sistema parasimpático entre los grupos. Es importante comentar que el conjunto

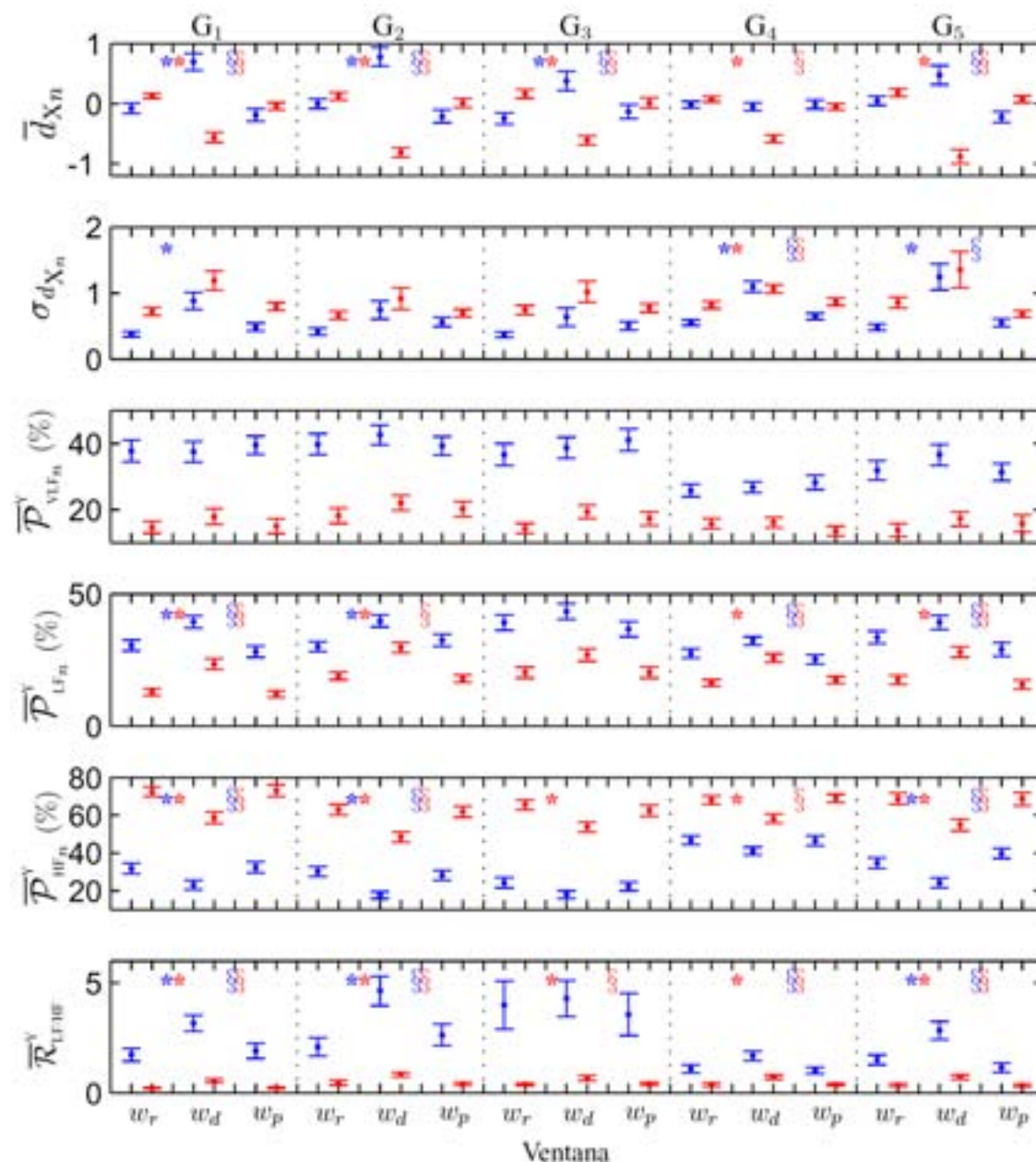


Figura 5.10: Valores medios \pm el error estándar de los índices temporales y frecuenciales de la HRV (en azul) y PTTV (en rojo) para cada ventana de análisis (w_r referencia, w_d durante el DAP, w_p posterior al DAP). De arriba abajo, ritmo cardiaco medio y tiempo de tránsito de pulso medio (\bar{d}_{X_n}), desviación estándar del ritmo cardiaco y del tiempo de tránsito de pulso ($\sigma_{d_{X_n}}$), con $X \in \{\text{IIF}, \text{PTT}\}$, potencia en la banda de muy baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{VLF_n}^Y$), potencia en la banda de baja frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{LF_n}^Y$), potencia en la banda de alta frecuencia ($\bar{\mathcal{P}}_{HF_n}^Y$) y ratio entre la potencia en la baja frecuencia y la potencia en la alta frecuencia, $\bar{\mathcal{R}}_{LF/HF}^Y$, con $Y \in \{\text{HRV}, \text{PTTV}\}$. El * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las ventanas w_r y w_d y el § un $p < 0.05$ entre las ventanas w_d y w_p .

de DAP utilizados en el entrenamiento del clasificador, ver Tabla 4.1, está incluido en los periodos polisomnográficos que se analizan posteriormente. Por tanto aunque los objetivos de la clasificación son diferentes (en un caso se decide si el DAP es apnéico o no, y en el otro el periodo polisomnográfico se clasifica como patológico o normal) se puede estar introduciendo un cierto sesgo en la medida.

Los resultados del estudio clínico han confirmado que la inclusión de información de la PTTV ha permitido discriminar entre DAP asociados a apnea de los que no, lo que ha producido un significativo incremento en la especificidad del método diagnóstico. Los resultados obtenidos mediante la PTTV son similares a los que se obtienen con la HRV y suponen un incremento del 12 % en la exactitud del diagnóstico de periodos polisomnográficos con respecto a únicamente considerar los eventos DAP. Aunque los resultados en términos de S , Sp y Acc son similares para r_{DAP}^{HRV} y r_{DAP}^{PTTV} , el índice r_{DAP}^{PTTV} presenta un incremento del AUC del 9 % con respecto a r_{DAP}^{HRV} , lo que implica que la detección basada en la PTTV es más robusta y menos dependiente de los parámetros del detector. El índice r_{DAP}^{PTTV} ha obtenido unos valores de 81.8 % y 73.9 % en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente, en la clasificación de los periodos polisomnográficos de 1 hora.

Es de destacar que los resultados presentados en este capítulo para los índices r_{DAP} y r_{DAP}^{HRV} son ligeramente diferentes a los presentados para estos mismos índices en el Capítulo 4. Como ya se comentó en la Sección 5.5, esto es debido a que se han eliminado del análisis los DAP en torno a los que existían más de 3 latidos en los que el valor PTT no era válido con el fin de garantizar una comparación en igualdad de condiciones para cada índice (r_{DAP} , r_{DAP}^{HRV} y r_{DAP}^{PTTV}). El efecto de eliminar estos DAP es una pérdida de las prestaciones del método (disminución de la exactitud en un 4 % para r_{DAP} y en un 6 % para r_{DAP}^{HRV}), lo que nuevamente confirma que los eventos DAP presentan información relevante para el estudio de los desordenes del sueño y en particular del OSAS. Por tanto en una futura aplicación de esta metodología cuando no se pueda calcular la señal HRV o PTTV para un evento DAP sería preferible considerar ese DAP en el ratio r_{DAP}^{HRV} o r_{DAP}^{PTTV} a descartarlo.

Los principales hallazgos del análisis presentado en este capítulo son: que se produce un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP, en concordancia con los resultados presentados en el capítulo anterior y los publicados en [122]. Pese a que apenas existen estudios que analicen la PTTV en el dominio frecuencial, una definición de las bandas frecuenciales e interpretación fisiológica de las mismas similar a la utilizada en la HRV presenta resultados coherentes. El incremento en la actividad simpática que se produce durante un DAP es más evidente en la PTTV que en la HRV. Sin embargo, esta diferencia en el análisis frecuencial no es útil en la clasificación de los eventos DAP como apnéicos o no apnéicos ya que el incremento simpático es similar en todos los grupos, incluyendo G_n . No obstante, los índices temporales de la PTTV, en particular su varianza, muestran diferencias estadísticamente significativas en la clasificación de los grupos de manera que incluir información del ANS mediante la PTTV mejora el método diagnóstico, siendo el índice r_{DAP}^{PTTV} más robusto y menos dependiente de los parámetros del detector que r_{DAP}^{HRV} .

5.8 Conclusiones

En este capítulo se ha abordado el análisis de la PTTV durante los eventos DAP mediante la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada y se ha explorado su posible utilidad diagnóstica en el OSAS infantil.

La principal hipótesis que se ha estudiado es si el análisis de la PTTV, que suponemos refleja principalmente la actividad simpática, permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no y por tanto mejora el método diagnóstico del OSAS infantil presentado en esta tesis.

En el estudio se ha empleado la base de datos MSDBII, descrita en la Sección 2.3.3, compuesta por 21 registros polisomnográficos de niños y registrada en el Hospital Infantil “Miguel Servet” de Zaragoza. Los niños fueron diagnosticados como OSAS o normal por expertos clínicos siguiendo métodos estándar [9] en base a los registros polisomnográficos.

Se ha detallado el procesado realizado para la obtención de la PTTV. La señal PTT se ha medido como la diferencia temporal entre el pico de la onda R y el 50 % del valor máximo de la forma del pulso de la PPG asociado. En primer lugar se detectan los latidos en la señal ECG mediante un detector basado en la transformada wavelet tras un preprocesado inicial del ECG. Para la obtención del instante de llegada de la onda de pulso, en primer lugar se realiza un preprocesado de la señal PPG donde se suprime la línea de base y se detectan los artefactos de la señal. A continuación y tomando como referencia los instantes de ocurrencia de los latidos se detectan los puntos significativos de la onda de pulso (máximos, mínimos, puntos de cambios bruscos e instante de llegada de la onda). Después se genera la señal PTT y se describe el proceso del cálculo de la potencia de la PTTV en cada una de las bandas frecuenciales para cada instante temporal, donde se ha utilizado la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada para la transformación tiempo-frecuencia de la señal.

Se ha realizado un análisis estadístico para estudiar si la PTTV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no. Para ello, en primer lugar, se clasificaron manualmente un total de 268 eventos DAP que presentaban unos patrones claros en 5 grupos en función de los criterios empleados en la definición de las apneas: cese del flujo respiratorio, desaturación de oxígeno o ninguna anomalía en las señales respiratorias. Seguidamente se definieron un total de 34 índices para cada evento DAP, basados en parámetros temporales y frecuenciales de la PTTV en función de cuatro ventanas temporales: una ventana de referencia, previa al evento DAP, una ventana durante el DAP, otra posterior y una última que engloba a las tres anteriores. Después se realizaron un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis: uno para analizar la evolución temporal de los índices durante el DAP y otro para comparar las diferencias entre los distintos grupos para cada índice. Para cada uno de los test se aplicó posteriormente un análisis post-hoc para determinar entre que pares existen diferencias estadísticamente significativas.

Se ha presentado el análisis lineal discriminante realizado, que nos permite clasificar los DAP detectados en apnéicos y no apnéicos en función de los índices de la PTTV. En primer lugar se realizó una selección de características para reducir el número de índices utilizados

en la clasificación y emplear los que presentan mejores prestaciones. A continuación se entrenó el clasificador con los 268 eventos DAP que se clasificaron manualmente.

Finalmente se ha realizado un estudio clínico, similar al presentado en el capítulo anterior, para evaluar el valor diagnóstico de los eventos DAP pero en este caso condicionados a ser considerados apnéicos por el clasificador en base a la PTTV, por lo que se ha definido el índice número de eventos DAP apnéicos según la PTTV por hora, $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$. En el estudio clínico en primer lugar se detectaron los eventos DAP en la señal PPG mediante el detector descrito en el Capítulo 3. Se obtuvo la PTTV y se calcularon los índices de la PTTV, tanto temporales como frecuenciales para cada DAP. Una vez definidas las funciones discriminantes del clasificador en la fase de entrenamiento, cada evento DAP detectado se pasó a través del clasificador lineal de forma que únicamente los considerados apnéicos se tuvieron en cuenta en el cálculo del índice $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$. Finalmente los periodos polisomnográficos se clasificaron como patológicos o normales en función de este índice y se evaluaron los resultados obtenidos comparándolos con el diagnóstico de referencia.

Del estudio de la PTTV realizado en este capítulo se puede concluir que se produce un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP. Pese a que apenas existen estudios que analicen la PTTV en el dominio frecuencial, una definición de las bandas frecuenciales e interpretación fisiológica de las mismas similar a la utilizada en la HRV presenta resultados coherentes. El incremento en la actividad simpática que se produce durante un DAP es más evidente en la PTTV que en la HRV. Los índices temporales de la PTTV, en particular su varianza, muestran diferencias estadísticamente significativas en la clasificación de los grupos de manera que incluir información del ANS mediante la PTTV resulta de utilidad en el método diagnóstico del OSAS infantil.

Los resultados obtenidos mediante la PTTV son similares a los que se obtienen con la HRV y suponen un incremento del 12% en la exactitud del diagnóstico de periodos polisomnográficos con respecto a únicamente considerar los eventos DAP. Aunque los resultados en términos de S , Sp y Acc son similares para $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ y $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$, el índice $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ presenta un incremento del AUC del 9% con respecto a $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$, lo que implica que la detección basada en la PTTV es más robusta y menos dependiente de los parámetros del detector. El índice $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ ha obtenido unos valores de 81.8% y 73.9% en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente, en la clasificación de los periodos polisomnográficos de 1 hora. En cuanto a la clasificación de sujetos el índice $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ obtiene los mismos resultados que el $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ y produce un incremento del 6.7% en la exactitud con respecto a r_{DAP} , alcanzando un valor de 80%, con unos valores de sensibilidad y especificidad de 87.5% y 71.4%, respectivamente. De los resultados del estudio clínico obtenidos se puede concluir que el análisis de la PTTV mejora del método diagnóstico del OSAS infantil basado en la señal PPG.

*Darí­a todo lo que se
por la mitad de lo que ignoro.*
R. Descartes.

Capítulo 6

Conclusiones y extensiones futuras

En este capítulo se resumen las conclusiones y aportaciones más relevantes que se derivan de esta tesis doctoral, así como posibles extensiones futuras de la misma. Al final de cada capítulo ya hemos descrito las conclusiones parciales que ahora trataremos de recopilar siguiendo la estructura de los capítulos de la tesis que coincide con la secuencia temporal de realización de la misma.

6.1 Conclusiones

Se recopilan a continuación las principales conclusiones derivadas de cada uno de los capítulos. El objetivo principal de esta tesis doctoral consiste en la obtención de manera fiable de índices indicadores de OSAS en niños, para lo que se ha realizado un análisis multimodal de las señales fotople­ti­smográfica de pulso y electrocardiográfica mediante el desarrollo y aplicación de técnicas avanzadas de procesado de señal. Estas señales se obtienen de forma no invasiva mediante dispositivos sencillos y cuyo uso se encuentra muy extendido en la rutina clínica y en los laboratorios del sueño lo que las hacen muy adecuadas para estudios ambulatorios y permitiría simplificar significativamente el método de diagnóstico actual, la polisomnografía.

En el **Capítulo 2** se han presentado las bases de datos utilizadas en el desarrollo de la tesis tanto para evaluar y caracterizar los diferentes detectores desarrollados como para realizar los estudios clínicos que nos han permitido evaluar la utilidad de los diferentes índices clínicos propuestos en la tesis para la ayuda al diagnóstico del OSAS.

En primer lugar se ha detallado el método utilizado en la generación de señales PPG simuladas basado en la repetición de un patrón correspondiente a un ciclo cardiaco de una señal PPG real, y en la generación de eventos de atenuación de la señal PPG. A continuación se han presentado las bases de datos reales utilizadas: las bases de datos de polisomnografía en niños registradas en el Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (MSDBI y MSDBII), indicando las características de los equipos utilizados, la configuración de los diferentes canales polisomnográficos y la información referente al número de

registros y características de los pacientes, y la base de datos Apnea-ECG Data Base de Physionet (AEDBP), correspondiente a registros polisomnográficos de adultos.

En el **Capítulo 3** se ha analizado la relación entre las apneas y los eventos de disminución de la amplitud de las oscilaciones de la PPG, y se ha explorado la posible utilidad diagnóstica de los eventos DAP en el OSAS infantil.

La hipótesis principal que se ha estudiado es la posibilidad de cuantificar de forma indirecta las apneas mediante la detección automática de los eventos DAP. Cuando ocurre una apnea, hay un incremento de la actividad simpática durante el arousal que se produce como reacción a la hipoxemia. Esta descarga simpática causa una vasoconstricción en las arterias periféricas, lo que se refleja en la señal PPG como un DAP.

Para realizar el estudio se desarrollaron dos detectores: un detector de eventos DAP a partir de la señal PPG y un detector de eventos apnéicos a partir de señales respiratorias. El detector de eventos DAP consta de cuatro etapas: una primera de preprocesado donde se suprime la componente de continua de la señal; una segunda etapa de detección de artefactos, ya que la señal PPG es muy sensible a los mismos, basada en los parámetros Hjorth; en la tercera etapa se estima la envolvente de la señal, para ello se estudiaron técnicas basadas en la raíz del valor cuadrático medio y la transformada de Hilbert; por último, la cuarta etapa consiste en un regla de decisión basada en un umbral adaptativo.

El detector de eventos apnéicos consta de dos subdetectores que posteriormente combinan sus salidas: el primero es un detector de eventos de reducción del flujo respiratorio que se compone de una primera etapa donde se calcula de forma móvil la desviación estándar de la señal y una etapa posterior que es una regla de decisión basada en un umbral adaptativo; el segundo es un detector de desaturaciones de oxígeno que incluye un detector de artefactos. Para considerar que se produce un evento apnéico es necesario que se detecte una reducción del flujo respiratorio acompañada de una desaturación de oxígeno.

Los detectores han sido evaluados y se han determinado los valores óptimos de los diferentes parámetros de los mismos. La evaluación y caracterización del detector DAP se realizó en un primer momento con señales PPG simuladas y posteriormente se emplearon señales PPG reales de niños anotadas manualmente (MSDBI). Para el detector de apneas se utilizaron señales respiratorias pertenecientes a adultos (AEDBP), de forma que luego los valores de los parámetros del detector se adaptaron para trabajar con señales de niños.

A continuación se realizó un estudio para ver la relación existente entre las apneas y los eventos DAP. Para ello se analizó el incremento en el número de eventos DAP que se producen cuando ocurre una apnea. El estudio se limitó a apneas con un marcado cese del flujo respiratorio asociadas con desaturaciones de oxígeno mayores del 3% y que se encontrasen aisladas para que los resultados no se vieran afectados por eventos apnéicos próximos. Los resultados mostraron un incremento de un 15% en los eventos DAP que se producen cuando ocurre una apnea lo que refleja una relación entre apneas y eventos DAP.

Después se evaluó el valor diagnóstico de los eventos DAP. En primer lugar se estudió el efecto de la duración de la ventana temporal de análisis en el diagnóstico. Dado que los eventos apnéicos que sufren los sujetos con OSAS no se distribuyen equitativamente a

lo largo de toda la noche interesa diferenciar dentro de un mismo sujeto los periodos de problemas respiratorios de los de normalidad desde el punto de vista de la clasificación y diagnóstico. Del estudio se dedujo que el análisis de ventanas temporales de 1 hora presenta un buen compromiso entre la mejora que supone la clasificación de periodos polisomnográficos y la necesidad de establecer un diagnóstico último de los sujetos. Simultáneamente se exploró la influencia de la duración de los eventos DAP de donde se concluyó que tanto los eventos DAP de corta duración como los de larga duración eran de utilidad en el diagnóstico y por tanto en los estudios posteriores se consideraron los eventos DAP de cualquier duración.

Finalmente se definió el índice número de eventos DAP por hora r_{DAP} y se diseñó un estudio clínico para evaluar su utilidad diagnóstica en la base de datos MSDBII. Los resultados mostraron un mayor valor del índice r_{DAP} en los periodos patológicos que en los normales y el test estadístico de Wilcoxon demostró la posibilidad del índice de discriminar entre los dos grupos ($p=0.015$). Los resultados de la clasificación de los periodos polisomnográficos fueron bastante buenos para la $S=81.8\%$ y algo más limitados para la $Sp=68.1\%$, obteniendo una $Acc=70\%$, mientras que en la clasificación de sujetos los valores fueron del 75% y 71.4% para la S y Sp respectivamente.

De los diversos análisis presentados en el **Capítulo 3** se puede concluir que existe una relación entre los eventos DAP y las apneas, lo que demuestra que los eventos DAP aportan una importante información en los estudios de desordenes del sueño. No obstante, es necesario incrementar las prestaciones del método diagnóstico basado en el índice r_{DAP} . Los resultados obtenidos demuestran que no todos los eventos DAP se encuentran asociados con apneas. Estos podrían deberse a arousals producidos por otras causas o a otros fenómenos fisiológicos que produjesen un incremento simpático y una vasoconstricción. La necesidad de incluir un criterio alternativo para discriminar entre los DAP asociados a apneas de los que no ha motivado la inclusión de la HRV en el método diagnóstico.

En el **Capítulo 4** se ha abordado el análisis de la HRV durante los eventos DAP y se ha explorado su posible utilidad diagnóstica en el OSAS infantil. La principal hipótesis que se ha estudiado es que el análisis de la HRV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no, lo que permitiría aumentar las prestaciones del método diagnóstico propuesto.

Se ha detallado el procesado realizado para la obtención de la HRV consistente en un preprocesado inicial del ECG en el que se ha suprimido la línea de base de la señal mediante un filtrado lineal tiempo invariante y se ha reducido el efecto interferente de la red eléctrica mediante un filtrado no lineal. Posteriormente se detectan los latidos en la señal ECG mediante un detector basado en la transformada wavelet y se realiza una interpolación mediante splines cúbicos para incrementar la resolución temporal de los mismos. Después se corrige el efecto de los latidos anómalos y se genera la señal de ritmo cardiaco, basada en la función del inverso de los intervalos. Finalmente se realiza una transformación tiempo-frecuencia de la señal analítica de la HRV mediante la distribución pseudo Wigner-Wille suavizada y se calcula la potencia de la HRV en cada una de las bandas frecuenciales para cada instante temporal.

Se ha realizado un análisis estadístico para estudiar si la HRV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no. Para ello, en primer lugar, se clasificaron manualmente un total de 268 eventos DAP en 5 grupos en función de los criterios empleados en la definición de las apneas: cese del flujo respiratorio, desaturación de oxígeno o ninguna anomalía en las señales respiratorias. Seguidamente se definieron un total de 34 índices para cada evento DAP, basados en parámetros temporales y frecuenciales de la HRV en función de cuatro ventanas temporales: una ventana de referencia, previa al evento DAP, una ventana durante el DAP, otra posterior y una última que engloba a las tres anteriores. Después se realizaron un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis: uno para analizar la evolución temporal de los índices durante el DAP y otro para comparar las diferencias entre los distintos grupos para cada índice. Para cada uno de los test se aplicó posteriormente un análisis post-hoc para determinar entre que pares existen diferencias estadísticamente significativas.

Las principales conclusiones del análisis estadístico de la HRV son que se produce un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP. Cuando un evento DAP no se produce como respuesta a un evento respiratorio o a un descenso en la saturación de oxígeno, la variabilidad del ritmo cardiaco muestra un leve cambio, menor que cuando hay alteraciones respiratorias. Además su densidad espectral de potencia se encuentra más desplazada hacia la banda de alta frecuencia. Por el contrario, cuando el DAP se produce como respuesta a una apnea la variabilidad del ritmo cardiaco muestra una alteración estadísticamente significativa y la densidad espectral de potencia se concentra en la banda de baja frecuencia. Estos resultados indican que hay un incremento en el balance simpático-vagal más profundo cuando se produce una apnea.

Para discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no se realizó un análisis lineal discriminante. En primer lugar se seleccionaron un conjunto de índices para reducir el número total de índices utilizados en la clasificación y emplear los que presentan mejores prestaciones. A continuación se entrenó el clasificador con los 268 eventos DAP clasificados manualmente.

Finalmente se ha realizado un estudio clínico en la base de datos MSDBII para evaluar el valor diagnóstico de los eventos DAP condicionados a ser considerados apnéicos por el clasificador lineal en base a la HRV, por lo que se ha definido el índice número de eventos DAP apnéicos según la HRV por hora, r_{DAP}^{HRV} . En primer lugar se detectaron los eventos DAP en la señal PPG, después se obtuvo la señal HRV a partir del ECG y se calcularon los índices de la HRV, tanto temporales como frecuenciales para cada DAP. Una vez definidas las funciones discriminantes del clasificador en la fase de entrenamiento, cada evento DAP detectado se pasó a través del clasificador lineal de forma que únicamente los considerados apnéicos se tuvieron en cuenta en el cálculo del índice r_{DAP}^{HRV} . Finalmente los periodos polisomnográficos se clasificaron como patológicos o normales en función de este índice y se evaluaron los resultados obtenidos comparándolos con el diagnóstico de referencia.

El estudio clínico realizado ha mostrado que el análisis de la HRV mejora en un 12.3 % la exactitud en la clasificación de los periodos polisomnográficos, alcanzando un valor de 79 %,

con unos valores de 72.7 % y 80 % en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente. Además el resultado del análisis estadístico de Wilcoxon de los dos índices muestra un mayor poder discriminante entre patológicos y normales para $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ ($p=0.0061$) que para r_{DAP} ($p=0.0225$). En cuanto a la clasificación de sujetos se produce un incremento del 6.7 % en la exactitud, alcanzando un valor de 80 %, con unos valores de sensibilidad y especificidad de 87.5 % y 71.4 %, respectivamente.

En resumen, de las diferencias estadísticamente significativas encontradas para la discriminación de los grupos en muchos de los índices propuestos al igual que de los resultados del estudio clínico obtenidos se puede concluir que el análisis de la HRV mejora del método diagnóstico del OSAS infantil basado en la señal PPG.

La señal PPG ha sido relacionada directamente con la actividad cardiaca, pudiendo medirse la señal PTT. En el **Capítulo 5** se ha abordado el análisis de la PTTV durante los eventos DAP y se ha explorado su posible utilidad diagnóstica en el OSAS infantil.

La principal hipótesis que se ha estudiado es si el análisis de la PTTV, que suponemos refleja principalmente la actividad simpática, permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no de forma más eficiente que la HRV y por tanto mejora el método diagnóstico del OSAS infantil presentado en esta tesis.

Se ha detallado el procesado realizado para la obtención de la PTTV. La señal PTT se ha medido como la diferencia temporal entre el pico de la onda R y el 50 % del valor máximo de la forma del pulso de la PPG asociado. Para la obtención del instante de llegada de la onda de pulso, en primer lugar se realiza un preprocesado de la señal PPG donde se suprime la línea de base y se detectan los artefactos de la señal. A continuación y tomando como referencia los instantes de ocurrencia de los latidos se detectan los puntos significativos de la onda de pulso (máximos, mínimos, puntos de cambios bruscos e instante de llegada de la onda). Después se genera la señal PTT y se describe el proceso del cálculo de la potencia de la PTTV en cada una de las bandas frecuenciales para cada instante temporal, donde de nuevo se ha utilizado la distribución pseudo Wigner-Ville suavizada en la transformación tiempo-frecuencia de la señal.

Se ha realizado un análisis estadístico para estudiar si la PTTV permite discriminar entre los eventos DAP asociados a apnea de los que no, análogo al realizado sobre la HRV. En el estudio se emplearon los 268 eventos DAP clasificados manualmente. Se definieron un total de 34 índices para cada evento DAP, basados en parámetros temporales y frecuenciales de la PTTV en función de las mismas cuatro ventanas temporales definidas para la HRV. Después se realizaron un par de test estadísticos no paramétricos de Kruskal-Wallis: uno para analizar la evolución temporal de los índices durante el DAP y otro para comparar las diferencias entre los distintos grupos para cada índice. Para cada uno de los test se aplicó posteriormente un análisis post-hoc para determinar entre que pares existen diferencias estadísticamente significativas.

Del estudio estadístico de la PTTV se puede concluir que se produce un incremento de la actividad simpática durante los eventos DAP. Pese a que apenas existen estudios que analicen la PTTV en el dominio frecuencial, una definición de las bandas frecuenciales e interpretación fisiológica de las mismas similar a la utilizada en la HRV presenta resultados

coherentes. El incremento en la actividad simpática que se produce durante un DAP es más evidente en la PTTV que en la HRV. Los índices temporales de la PTTV muestran diferencias estadísticamente significativas en la clasificación de los grupos de manera que incluir información del ANS mediante la PTTV resulta de utilidad en el método diagnóstico del OSAS infantil.

Para clasificar los DAP detectados en apnéicos y no apnéicos en función de los índices de la PTTV se realizó un análisis lineal discriminante. En primer lugar se seleccionaron un conjunto de índices para no utilizar todos en la clasificación y emplear los que presentan mejores prestaciones. A continuación se entrenó el clasificador con los 268 eventos DAP clasificados manualmente.

Finalmente se ha realizado un estudio clínico en la base de datos MSDBII para evaluar el valor diagnóstico de los eventos DAP pero en este caso condicionados a ser considerados apnéicos por el clasificador en base a la PTTV, por lo que se ha definido el índice número de eventos DAP apnéicos según la PTTV por hora, r_{DAP}^{PTTV} . En primer lugar se detectaron los eventos DAP, después se obtuvo la señal PTTV y se calcularon los índices de la PTTV, tanto temporales como frecuenciales para cada DAP. Una vez definidas las funciones discriminantes del clasificador en la fase de entrenamiento, cada evento DAP detectado se pasó a través del clasificador lineal de forma que únicamente los considerados apnéicos se tuvieron en cuenta en el cálculo del índice r_{DAP}^{PTTV} . Finalmente los periodos polisomnográficos se clasificaron como patológicos o normales en función de este índice y se evaluaron los resultados obtenidos comparándolos con el diagnóstico de referencia.

Los resultados obtenidos mediante la PTTV son similares a los que se obtienen con la HRV y suponen un incremento del 12% en la exactitud del diagnóstico de periodos polisomnográficos con respecto a únicamente considerar los eventos DAP. Aunque los resultados en términos de S , Sp y Acc son similares para r_{DAP}^{HRV} y r_{DAP}^{PTTV} , el índice r_{DAP}^{PTTV} presenta un incremento del AUC del 9% con respecto a r_{DAP}^{HRV} , lo que implica que la detección basada en la PTTV es más robusta y menos dependiente de los parámetros del detector. El índice r_{DAP}^{PTTV} ha obtenido unos valores de 81.8% y 73.9% en cuanto a sensibilidad y especificidad, respectivamente, en la clasificación de los periodos polisomnográficos de 1 hora. En cuanto a la clasificación de sujetos el índice r_{DAP}^{PTTV} obtiene los mismos resultados que el r_{DAP}^{HRV} y produce un incremento del 6.7% en la exactitud con respecto a r_{DAP} , alcanzando un valor de 80%, con unos valores de sensibilidad y especificidad de 87.5% y 71.4%, respectivamente. De estos resultados se puede concluir que el análisis de la PTTV mejora el método diagnóstico del OSAS infantil basado en la señal PPG.

Nuestros resultados entran dentro de la fiabilidad publicada para la anotación de las etapas sueño entre diferentes expertos clínicos [225], donde el nivel medio de acuerdo en la clasificación época por época entre 5 anotadores fue del 73%, y dentro del nivel de acuerdo entre observadores del índice AHI usando un sistema portátil de medida de parámetros respiratorios [226], donde el acuerdo en el AHI entre 8 médicos fue del 73% medido mediante el coeficiente de correlación intraclase.

Se han realizado múltiples estudios para el escrutinio del OSAS intentando reducir el coste y complejidad de la PSG. Se han propuesto diferentes técnicas, siendo el escrutinio

basado en la oximetría uno de los más ampliamente estudiados tanto para adultos como para niños. Aunque estos métodos presentan una alta sensibilidad, tienden a tener una muy baja especificidad [11]. No obstante algunos estudios en adultos han obtenido buenos resultados (sensibilidad y especificidad en torno a 80 % o 90 %) basados en la señal SaO₂ [227, 228] y en el análisis espectral de la SaO₂ y la HRV [56]. Además un factor de confusión en niños es que frecuentemente los eventos obstructivos no producen una desaturación de oxihemoglobina significativa. La oximetría en niños presenta las mismas limitaciones que en adultos [85]. Brouillette y colaboradores [33], en un extenso estudio con 349 niños, obtuvieron un valor predictivo positivo del 97 %, pero el valor predictivo negativo fue únicamente del 53 %. Otros enfoques basados en el ECG [15] han mostrado muy buenos resultados en adultos, alcanzando resultados perfectos del 100 % de precisión en la clasificación de sujetos. Sin embargo, pocos estudios basados en el ECG se han dirigido a niños, en donde la fisiología es diferente y existen importantes diferencias en los desordenes del sueño [84, 86]. Shouldice y colaboradores [31] obtuvieron una sensibilidad del 85.7 % y una especificidad del 81.8 % en un estudio en niños basado en el ECG adaptado de una investigación previa en adultos en el que se incluía información de la respiración derivada del ECG. También se han considerado estudios cardiorespiratorios que típicamente incluyen 2 o más señales. Estos estudios han mostrado una alta sensibilidad para el OSAS, pero la mayoría en adultos [229]. También existen otras alternativas basadas en estudios de la siesta, el historial clínico, sonografía, o registros de vídeo [85].

En resumen, los resultados del método propuesto en esta tesis, en términos de sensibilidad y especificidad, son similares a [31] o mejores que [33, 83, 85] las alternativas que se están investigando actualmente para el escrutinio del OSAS en niños. Sin embargo, sería deseable una mejora de las prestaciones hasta alcanzar la precisión de las técnicas con adultos. Además se requieren estudios más extensos para corroborar el potencial de nuestro método de diagnóstico de desordenes del sueño.

6.2 Extensiones futuras

Se resumen a continuación posibles extensiones de esta tesis doctoral y posibles líneas futuras de investigación. Algunas de ellas han sido propuestas en capítulos anteriores como soluciones a los problemas y limitaciones de los trabajos desarrollados, otras han surgido a la luz de los resultados obtenidos. Algunas de estas ideas están ya en proceso de desarrollo en nuestro grupo de investigación.

- En el Capítulo 1 se presentó la señal PAT que determina el tono vascular arterial en la periferia mediante un método fotopletoislográfico aplicado al dedo de la mano de forma muy parecida a la señal PPG pero al que se ha añadido un sistema neumático de presión que permite mantener una presión constante sobre el dedo. Al añadir esta presión se incrementa el rango dinámico de la medida incrementando la relación señal a ruido de la PPG original. Esta señal no se utilizó en la tesis por no poder disponer de la misma. Resultaría de interés un estudio comparativo de los eventos

DAP detectados en la PPG con los eventos detectados en la señal PAT, al igual que la aplicación de nuestros algoritmos de detección de DAP sobre la señal PAT.

- En el Capítulo 3 se diseñó un detector de apnea basado en las señales respiratorias que sirvió como referencia para establecer la relación entre los eventos DAP y la apnea. Este detector se diseñó por la falta de registros polisomnográficos de niños en los que estuviesen anotadas las apneas por expertos clínicos. Esta es una limitación del estudio puesto que la referencia no ha sido validada en la clínica. Además todo tipo de anotaciones por parte de expertos de lo que se conoce como la microestructura del sueño (incluyendo apneas, arousals, movimientos, complejos K) sería muy útil para la evaluación de nuestro método de diagnóstico. En particular la anotación de los arousals nos permitiría analizar si los DAP no asociados a apnea son producidos por arousals no causados por ceses de la respiración, tal y como suponemos que ocurre.
- El análisis de periodos polisomnográficos de una hora que se demostró de utilidad para el diagnóstico en el Capítulo 3 y se utilizó en los capítulos posteriores se basa en que los eventos apnéicos no se distribuyen uniformemente a lo largo de toda la noche. En el Capítulo 1 se explicó que las apneas son más probables durante el sueño REM debido a la atonía muscular que caracteriza esta etapa del sueño. Además, existen métodos de clasificación de las etapas del sueño basados en la señal ECG [150–152] que se podrían incluir en nuestro análisis. Como extensión futura se pretende obtener información acerca de las etapas del sueño (sueño lento o sueño REM) derivada de la señal ECG, lo que también permitiría analizar la arquitectura del sueño y por tanto la calidad del mismo, siendo este un parámetro importante de cara al diagnóstico del paciente.
- En el Capítulo 4 se ha presentado un análisis de la HRV durante los eventos DAP. La señal de HRV se obtiene a partir de la detección de los latidos en la señal ECG. No obstante, la detección de los latidos también puede realizarse sobre la señal PPG. Aunque esta medida no es tan precisa, puesto que se está incluyendo el tiempo de tránsito del pulso que varía de un latido a otro, existen estudios que indican una estrecha correlación entre la HRV obtenida a partir del ECG y a partir de la PPG [109, 230, 231]. Se propone estudiar esta alternativa puesto que en el caso de obtenerse la HRV a partir de la señal PPG se simplificaría el proceso de adquisición de las señales durante la noche, ya que únicamente sería necesario utilizar un pulsioxímetro en el registro.
- En los Capítulos 4 y 5 se han propuesto sendos métodos para discriminar entre eventos DAP apnéicos y no apnéicos basados en un clasificador lineal discriminante con índices derivados de la HRV o de la PTTV. Una posible mejora casi inmediata del método sería combinar la información de la HRV y de la PTTV en la clasificación. Para ello existen dos alternativas: la integración temprana (*early integration*) en la

que se combinan los índices de la HRV y la PTTV en un único clasificador y la integración tardía (*late integration*) en la que se utiliza un clasificador para la HRV y otro para la PTTV y posteriormente se combinan las salidas de los mismos. La integración temprana presenta mejores prestaciones ya que permite la interacción de todos los índices independientemente de su procedencia, mientras que la integración tardía es más robusta puesto que el método puede clasificar con únicamente una de las dos señales.

- En los Capítulos 4 y 5 los eventos DAP se han clasificado como apnéicos o no apnéicos mediante un análisis lineal discriminante donde se asume que los índices presentan una distribución normal multivariada con igual matriz de covarianza en los dos grupos, lo que puede no cumplirse en la realidad. Como extensión futura se pretende profundizar en el problema de clasificación de eventos DAP, mediante el estudio y comparación de diferentes métodos, tanto paramétricos adaptados a las distribuciones de los índices como no paramétricos. También se pretende explorar la aplicación de técnicas de clasificación como las redes neuronales y las máquinas de vector soporte, que han sido ampliamente usadas cuando no se tiene un conocimiento profundo de las leyes que rigen la pertenencia a un determinado grupo y su relación con cada parámetro.
- En el Capítulo 5 ya se señaló que apenas existen estudios que analicen la variabilidad de la señal PTT en el dominio frecuencial. En el estudio realizado en esta tesis se utilizó una definición de las bandas frecuenciales e interpretación fisiológica de las mismas idéntica a la utilizada en el análisis clásico de la HRV. Pese a que los resultados obtenidos son coherentes, un estudio en profundidad de las relaciones entre la PTTV y la HRV presenta gran interés. Por ello se propone realizar un análisis de la relación entre la HRV y la PTTV basado en modelos paramétricos, similar al presentado en [232]. En el “Grupo de Tecnologías de la Comunicación” se dispone de una base de datos en la que se registraron simultáneamente las señales de PPG y ECG durante la prueba del tilt-test de manera que se propone realizar el análisis sobre estos datos para estudiar las relaciones entre ambas señales bajo el predominio del sistema simpático o el parasimpático.
- El método de ayuda al diagnóstico del OSAS infantil propuesto se basa en las señales PPG y ECG, lo que permite simplificar el método diagnóstico estándar, la polisomnografía. En esta tesis se ha abordado un estudio multimodal sobre diferentes señales biológicas. No obstante estas señales aportan gran cantidad de información que no ha sido estudiada en su totalidad, a continuación se proponen líneas de investigación futuras con el fin de obtener la máxima información posible de las señales disponibles y que podría resultar de utilidad en el diagnóstico del OSAS:
 - Los pulsioxímetros dan una medida del nivel de oxihemoglobina en la sangre, la señal SaO_2 , además de la PPG. En el Capítulo 1 se comentó la importancia

de la saturación de oxígeno en el diagnóstico. Pese a que los métodos de diagnóstico basados únicamente en la saturación de oxígeno presentan limitaciones, es indudable que la inclusión de información de los niveles de saturación de oxígeno en sangre podría mejorar nuestro método de diagnóstico.

- Como ya se mencionó en el Capítulo 1 existen diversos métodos de diagnóstico del OSAS basados en el ECG. En esta tesis se ha estudiado la relación de la HRV asociada a los eventos DAP, no obstante también es posible obtener los índices clásicos de la HRV, independientemente de su relación con los DAP, y que han demostrado su utilidad en el diagnóstico del OSAS en adultos principalmente.
- Shouldice y colaboradores [31] presentaron unos buenos resultados en la clasificación del OSAS infantil basado en el ECG donde se incluía información de la respiración derivada del ECG. La información de la respiración es muy importante para la detección de apneas por la estrecha relación entre ambas. Existen métodos para la obtención de la respiración tanto a partir del ECG [31, 233–236] como a partir de la PPG [108, 119, 237, 238]. Se propone generar la señal de respiración con diferentes técnicas a partir de las dos señales disponibles y obtener una señal respiratoria robusta usando el filtro de Kalman [239].
- Siempre es deseable en los estudios clínicos aumentar el número de sujetos de los mismos. En nuestro caso permitiría definir mejor los grupos de entrenamiento y test de los clasificadores, especialmente si se dispusiese de la microestructura del sueño anotada por expertos, lo que eliminaría el posible sesgo de nuestras medidas. Por tanto se propone aplicar el método propuesto en otras bases de datos de un mayor número de sujetos para confirmar nuestros resultados.
- El método propuesto en esta tesis se ha centrado en el diagnóstico del OSAS infantil, pero evidentemente la relación entre apnea y DAP también se da para adultos. Como extensión futura se pretende adaptar el método para trabajar con registros polisomnográficos de adultos. Para ello es necesario adaptar los diferentes parámetros de los detectores, y los valores de los índices utilizados para entrenar los clasificadores.

Contribuciones científicas

Esta tesis ha originado las siguientes contribuciones científicas:

Revistas internacionales

- E. Gil, J. M. Vergara, y 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*, 3:267–277, 2008. doi:10.1016/j.bspc.2007.12.002.
- M. O. Mendez, A. M. Bianchi, N. Montano, V. Patrino, E. Gil, C. Mantaras, S. Aiolfi, y S. Cerutti. On arousal from sleep: time-frequency analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 46:341–351, 2008. doi 10.1007/s11517-008-0309-z.
- E. Gil, M. O. Mendez, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children by HRV analysis. *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*, 56:1005–1014, 2009.
- E. Gil, J. M. Vergara y P. Laguna. PTT variability for discrimination of sleep apnea related decreases in the amplitude fluctuations of PPG signal in children. Enviado *IEEE Transactions On Biomedical Engineering*.

Congresos internacionales

- E. Gil, V. Monasterio, J. M. Vergara, y P. Laguna. Pulse photoplethysmography amplitude decrease detector for sleep apnea evaluation in children. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2005.
- E. Gil, J. M. Vergara, y P. Laguna. Study of the relationship between pulse photoplethysmography amplitude decrease events and sleep apnea in children. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3887–3890, 2006.
- E. Gil, M. O. Mendez, O. Villantieri, J. Mateo, J. M. Vergara, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Heart rate variability during pulse photoplethysmography decreased amplitude fluctuations and its correlation with apneic episodes. En *Computers in Cardiology*, pp. 165–168, 2006.
- E. Gil, J. M. Vergara, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Obstructive sleep apnea syndrome analysis in children by decreases in the amplitude fluctuations of pulse photoplethysmography: role of recording duration and heart rate variability. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 6089–6093, 2007.
- M. O. Mendez, E. Gil, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Relationship among envelope fluctuations in ppg, hrv and apnea. En *5th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations*, 2008.
- E. Gil, M. Mendez, J. M. Vergara, S. Cerutti, A. M. Bianchi, y P. Laguna. Detection of obstructive sleep apnea in children using decreases in the amplitude fluctuations of ppg signal and hrv. En *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3479–3482, 2008.
- M. Orini, R. Bailón, E. Gil, L. Mainardi y P. Laguna. Framework for continuous quantification of spectral Coherence using Quadratic Time-Frequency distributions: exploring cardiovascular coupling. En *Biosignal Interpretation*, 2009.
- E. Gil, J. M. Vergara y P. Laguna. Pulse Transit Time Variability versus Heart Rate Variability during Decreases in the Amplitude fluctuations of Photoplethysmography signal. En *Biosignal Interpretation*, 2009.

Congresos nacionales

- E. Gil, D. López, J.M. Vergara y P. Laguna, “Detección automática de microdespertares a partir de la señal fotopleletismográfica”, en *Proc. XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 207–210, SEIB, 2004.
- E. Gil, V. Monasterio, J.M. Vergara y P. Laguna, “Detección de trastornos respiratorios del sueño en niños basado en la señal fotopleletismográfica de pulso”, en *Proc. XX Simposium nacional de la Unión Científica Internacional de Radio*, URSI, 2005.
- E. Gil, V. Monasterio, J.M. Vergara y P. Laguna, “Estudio de la relación entre los periodos de atenuación de la señal fotopleletismográfica de pulso en niños y la apnea del sueño ”, en *Proc. XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 113–116, SEIB, 2005.
- E. Gil, M. Mendez, O. Villantieri, J.M. Vergara, A.M. Bianchi y P. Laguna, “Relación entre la Variabilidad de Ritmo Cardíaco y las caídas en la amplitud de oscilación de la señal Fotopleletismográfica de Pulso durante apneas en niños ”, en *Proc. XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 33–36, SEIB, 2006.
- E. Gil, J.M. Vergara, A.M. Bianchi y P. Laguna, “Análisis del Síndrome de Apnea Obstructiva en niños mediante el Descenso en la Amplitud de oscilación de la señal Fotopleletismográfica de Pulso: estudio del efecto de la duración de los registros y la Variabilidad de Ritmo Cardíaco ”, en *Proc. XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 36–39, SEIB, 2007.
- E. Gil, M. Mendez, J.M. Vergara, S. Cerutti, A.M. Bianchi y P. Laguna, “Detección de Apnea del Sueño en niños mediante el Descenso en la Amplitud de las Oscilaciones de la Señal PPG y la HRV”, en *Proc. XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, pp. 513–516, SEIB, 2008.

Bibliografía

- [1] American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual. *Westchester, IL*, 2005.
- [2] C. Guilleminault, A. Tilkian, and W. C. Dement. The Sleep Apnea Syndromes. *Annual Review of Medicine*, 27:465–484, 1976.
- [3] R. J. Kimoff. Sleep Fragmentation in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 19(9), 1996.
- [4] F. J. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind, E. Shahar, J. M. Samet, S. Redline, R. B. D'Ágostino, A. B. Newman, M. D. Lebowitz, and T. G. Pickering. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *JAMA*, 283:1829–1836, 2000.
- [5] T. Young, P. E. Peppard, and D. J. Gottlieb. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165:1217–1239, 2002.
- [6] D. W. Beebe and D. Gozal. Obstructive Sleep Apnea and Prefrontal Cortex: towards a Comprehensive Model Linking Nocturnal Upper Airway Obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J. Sleep Res.*, 11:1–16, 2002.
- [7] D. J. Gottlieb, R. M. Vezina, C. Chase, S. M. Lesko, T. C. Heeren, D. E. Weese-Mayer, S. H. Auerbach, and M. J. Corwin. Symptoms of Sleep-Disordered Breathing in 5-Year-Old Children Are Associated With Sleepiness and Problem Behaviors. *Pediatrics*, 112:870–877, 2003.
- [8] R. D. Chervin, K. H. Archbold, J. E. Dillon, P. Panahi, K. J. Pituch, R. E. Dahl, and C. Guilleminault. Inattention, Hyperactivity, and Symptoms of Sleep-Disordered Breathing. *Pediatrics*, 109:449–456, 2002.
- [9] American Thoracic Society. Cardiorespiratory Sleep Studies in Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160:1381–1387, 1999.
- [10] T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N. Engl. J. Med.*, 328:1230–1235, 1993.

- [11] Standards of Practice Committee, American Sleep Disorders Association. Portable Recording in the Assessment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 17(4):378–392, 1994.
- [12] E. Svanborg and C. Guilleminault. EEG Frequency Changes During Sleep Apneas. *Sleep*, 19(3), 1996.
- [13] R. Chervin, J. Burns, N. Subotic, C. Roussi, B. Thelen, and D. Ruzicka. Method for Detection of Respiratory Cycle-Related EEG Changes in Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*, 27(1):110–115, 2004.
- [14] R. Chervin, J. Burns, N. Subotic, C. Roussi, B. Thelen, and D. Ruzicka. Correlates of Respiratory Cycle-Related EEG Changes in Children with Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*, 27(1):116–121, 2004.
- [15] T. Penzel, J. McNames, P. de Chazal, B. Raymond, A. Murray, and G. Moody. Systematic Comparison of Different Algorithms for Apnoea Detection Based on Electrocardiogram Recordings. *Medical Biological Engineering Computing*, 40, 2002.
- [16] J. N. Mc. Names and A. M. Fraser. Obstructive Sleep Apnea Classification Based on Spectrogram Patterns in the Electrocardiogram. *Computers in Cardiology*, 27:749–752, 2000.
- [17] P. de Chazal, C. Henegham, E. Sheridan, R. Reilly, P. Nolan, and M. O’Malley. Automatic Classification of Sleep Apnea Epochs Using the Electrocardiogram. *Computers in Cardiology*, 27:749–752, 2000.
- [18] B. Raymond, R. M. Cayton, R. A. Bates, and M. J. Chappell. Screening for Obstructive Sleep Apnoea Based on the Electrocardiogram - The Computers in Cardiology Challenge. *Computers in Cardiology*, 27:267–270, 2000.
- [19] Z. Shinar, A. Baharav, and S. Akselrod. Obstructive sleep apnea detection based on electrocardiogram analysis. *Computers in Cardiology*, 27:757–760, 2000.
- [20] F. Roche, J. M. Gaspoz, I. C. Fortune, P. Minini, V. Pichot, D. Duverney, F. Costes, J. R. Lacour, and J. C. Barthélémy. Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Heart Rate Variability Analysis. *Circulation*, 100:1411–1415, 1999.
- [21] F. Roche, V. Pichot, E. Sforza, I. Court-Fortune, D. Duverney, F. Costes, M. Garet, and J. C. Barthélémy. Predicting Sleep Apnoea Syndrome from Heart Period: a Time-Frequency Wavelet Analysis. *Eur. Respir. J.*, 22:937–942, 2003.
- [22] W. Bystricky and A. Safer. Identification of Individual Sleep Apnea Events from the ECG Using Neural Networks and a Dynamic Markovian State Model. *Computers in Cardiology*, 31:297–300, 2004.

- [23] S. Ward, R. Shouldice, L. M. O'Brien, C. O'Brien, S. Redmond, D. Gozal, and C. Heneghan. PP and PR Interval Variations in Pediatric Subjects Being Evaluated for Obstructive Sleep Apnea. *Computers in Cardiology*, 31:301–304, 2004.
- [24] F. Roche, D. Duverney, I. Court-Fortune, V. Pichot, F. Costes, J. R. Lacour, A. Antoniadis, J. M. Gaspoz, and J. C. Barthelemy. Cardiac Interbeat Interval Increment for the Identification of Obstructive Sleep Apnea. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 25:1192–1199, 2002.
- [25] C. Maier, H. Dickhaus, M. Bauch, and T. Penzel. Comparison of Heart Rhythm and Morphological ECG Features in Recognition of Sleep Apnea from the ECG. *Computers in Cardiology*, 30:311–314, 2003.
- [26] G. D. Clifford and L. Tarassenko. Segmenting Cardiac-Related Data using Sleep Stages Increases Separation between Normal Subjects and Apnoeic Patients. *Physiol. Meas.*, 25:27–35, 2004.
- [27] P. de Chazal, C. Heneghan, and W. T. McNicholas. Multimodal detection of sleep apnoea using electrocardiogram and oximetry signals. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 367:369–389, 2009.
- [28] K. Dingli, T. Assimakopoulos, P. K. Wraith, I. Fietze, C. Witt, and N. J. Douglas. Spectral Oscillations of RR Intervals in Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome Patients. *Eur. Respir. J.*, 22:943–950, 2003.
- [29] A. G. Ravelo, J. L. Navarro, M. J. Murillo, and J. G. Juliá. Application of RR Series and Oximetry to a Statistical Classifier for the Detection of Sleep Apnoea/Hypopnoea. *Computers in Cardiology*, 31:305–308, 2004.
- [30] T. Shiomi, C. Guilleminault, R. Sasanabe, I. Hirota, M. Maekawa, and T. Kobayashi. Augmented Very Low Frequency Component of Heart Rate Variability during Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 19(5):370–377, 1996.
- [31] R. B. Shouldice, L. M. O'Brien, C. O'Brien, P. Chazal, D. Gozal, and C. Heneghan. Detection of Obstructive Sleep Apnea in Pediatric Subjects using Surface Lead Electrocardiogram Features. *Sleep*, 27(4):784–791, 2004.
- [32] L. J. Epstein and G. R. Dorlac. Cost-effectiveness Analysis of Nocturnal Oximetry as a Method of Screening for Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Chest*, 113:97–103, 1998.
- [33] R. T. Brouillette, A. Morielli, A. Leimanis, K. A. Waters, R. Luciano, and F. M. Ducharme. Nocturnal Pulse Oximetry as an Abbreviated Testing Modality for Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics*, 105:405–412, 2000.

- [34] J. C. Vázquez, W. H. Tsai, W. W. Flemons, A. Masuda, R. Brant, E. Hajduk, W. A. Whitelaw, and J. E. Remmers. Automated Analysis of Digital Oximetry in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnoea. *Thorax*, 55:302–307, 2000.
- [35] F. Series, I. Marc, Y. Cormier, and J. La Forge. Utility of Nocturnal Home Oximetry for Case Finding in Patients with Suspected Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 119:449–453, 1993.
- [36] N. Wiltshire, A. H. Kendrick, and J. R. Catterall. Home Oximetry Studies for Diagnosis of Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. Limitation of Memory Storage Capabilities. *Chest*, 120:384–389, 2001.
- [37] E. Chiner, J. Signes-Costa, J. M. Arriero, J. Marco, I. Fuentes, and A. Sergado. Nocturnal Oximetry for the Diagnosis of the Sleep Apnoea Hypopnoea Syndrome: A Method to Reduce the Number of Polysomnographies? *Thorax*, 54:968–971, 1999.
- [38] C. F. George, T. W. Millar, and M. H. Kryger. Identification and Quantification of Apneas by Computer-based Analysis of Oxygen Saturation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 137:1238–1240, 1988.
- [39] C. Zamarron, P. V. Romero, J. R. Rodriguez, and F. Gude. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Clinical Science*, 97:467–473, 1999.
- [40] F. del Campo, R. Hornero, C. Zamarrón, D. Abasolo, and D. Álvarez. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artificial Intelligence in Medicine*, 37:111–118, 2006.
- [41] D. Pitson, N. Chhina, S. Knijn, M. van Herwaarden, and J. Stradling. Changes in Pulse Transit Time and Pulse Rate as Markers of Arousal from Sleep in Normal Subjects. *Clin Sci (Lond)*, 87:269–273, 1994.
- [42] J. Pagani, M. P. Villa, G. Calcagnini, E. Lombardozzi, F. Censi, S. Poli, P. Bartolini, V. Barbaro, and R. Ronchetti. Detection of Central and Obstructive Sleep Apnea in Children using Pulse Transit Time. *Computers in Cardiology*, 29:529–532, 2002.
- [43] 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.
- [44] J. Argod, J. L. Pépin, R. P. Smith, and P. Lévy. Comparison of Esophageal Pressure with Pulse Transit Time as a Measure of Respiratory Effort for Scoring Obstructive Nonapneic Respiratory Events. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162:87–93, 2000.
- [45] R. P. Schnall, A. Shlitner, J. Sheffy, R. Kedar, and P. Lavie. Periodic, Profound Peripheral Vasoconstriction-A New Marker of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 22(7), 1999.

- [46] S. D. Pittman, N. Tal, G. Pillar, A. Malhotra, M. F. Hilton, R. B. Fogel, N. Ayas, and D. P. White. Automated Detection of Obstructive Sleep-Disordered Breathing Events Using Peripheral Arterial Tonometry and Oximetry. *Computers in Cardiology*, 27:485–488, 2000.
- [47] T. Penzel, R. Fricke, U. Brandenburg, H.F. Becker, and C. Vogelmeier. Peripheral Arterial Tonometry Monitors Changes of Autonomous Nervous System in Sleep Apnea. *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES conference*, 2002.
- [48] L. M. O'Brien and D. Gozal. Autonomic Dysfunction in Children with Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*, 28(6):747–752, 2005.
- [49] C. P. O'Donnell, L. Allan, P. Atkinson, and A. R. Schwartz. The Effect of Upper Airway Obstruction and Arousal on Peripheral Arterial Tonometry in Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166:965–971, 2002.
- [50] A. Bar, G. Pillar, I. Dvir, J. Sheffy, R. P. Schnall, and P. Lavie. Evaluation of a Portable Device Based on Peripheral Arterial Tone for Unattended Home Sleep Studies. *Chest*, 123:695–703, 2003.
- [51] T. Penzel, K. Kesper, T. Ploch, H. F. Becker, and C. Vogelmeier. Ambulatory Recording of Sleep Apnea Using Peripheral Arterial Tonometry. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE*, 2:3856–3859, 2004.
- [52] T. Penzel, K. Kesper, I. Pinnow, H. F. Becker, and C. Vogelmeier. Peripheral arterial tonometry, oximetry and actigraphy for ambulatory recording of sleep apnea. *Physiol. Meas.* 2004; 25; 1025-1036, 25:1025–1036, 2004.
- [53] D. Zou, L. Grote, Y. Peker, U. Lindblad, and J. Hedner. Validation a Portable Monitoring Device for Sleep Apnea Diagnosis in a Population Based Cohort Using Synchronized Home Polysomnography. *Sleep*, 29(3):367–374, 2006.
- [54] P. Várady, T. Micsik, S. Benedek, and Z. Benyó. A Novel Method for the Detection of Apnea and Hypopnea Events in Respiration Signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 49(9), 2002.
- [55] P. Várady, S. Bongár, and Z. Benyó. Detection of Airway Obstructions and Sleep Apnea by Analyzing the Phase Relation of Respiration Movement Signals. *IEEE Transactions On Instrumentation And Measurement*, 52(1), 2003.
- [56] C. Zamarron, F. Gude, J. Barcala, J. R. Rodriguez, and P. V. Romero. Utility of Oxygen Saturation and Heart Rate Spectral Analysis Obtained From Pulse Oximetric Recordings in the Diagnosis of Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, 123:1567–1576, 2003.

- [57] M. Cabrero, E. Hernandez, and V. Moret. Intelligent Diagnosis of Sleep Apnea Syndrome. *IEEE Engineering In Medicine And Biology Magazine*, pages 72–81, 2004.
- [58] J. A. Reichert, D. A. Bloch, E. Cundiff, and B. A. Votteri. Comparison of the NovaSom QSGe, a New Sleep Apnea Home-Diagnostic System, and Polysomnography. *Sleep Medicine*, pages 213–218, 2003.
- [59] A. Rechtschaffen and A. Kales. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. *Public Health Service, US Government, UCLA*, 1968.
- [60] American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep*, 22(5), 1999.
- [61] D. I. Loubé and T. F. Andrada. Comparison of Respiratory Polysomnographic Parameters in Matched Cohorts of Upper Airway Resistance and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Chest*, 115:1519–1524, 1999.
- [62] J. He, M. H. Kryger, F. J. Zorick, W. Conway, and T. Roth. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest*, 94(1):9–14, 1988.
- [63] J. L. Álvarez Sala, M. Calle, J. M. Fernández, R. Martínez, and J. L. Rodríguez. Apnea Obstructiva del Sueño. *Sistema Nacional de Salud*, 23(5), 1999.
- [64] M. J. Morrell, L. Finn, H. Kim, P. E. Peppard, M. S. Badr, and T. Young. Sleep Fragmentation, Awake Blood Pressure, and Sleep-Disordered Breathing in a Population-based Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 162:2091–2096, 2000.
- [65] C. Guilleminault, R. Stoohs, A. Clerk, J. Simmons, and M. Labanowski. From Obstructive Sleep Apnea Syndrome to Upper Airway Resistance Syndrome: Consistency of Daytime Sleepiness. *Sleep*, 15(6), 1992.
- [66] S. Kotagal and P. M. Goulding. The Laboratory Assessment of Daytime Sleepiness in Childhood. *J. Clin. Neurophysiol.*, 13(3), 1996.
- [67] J. Terán, A. Jiménez, and J. Cordero. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N. Engl. J. Med.*, 340:847–851, 1999.
- [68] A. Yoshino, M. Higuchi, F. Kawana, M. Kato, M. Kamata, S. Nakanishi, T. Kasai, and K. Narui. Risk factors for traffic accidents in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms*, 4:144–152, 2006.
- [69] H. Schneider, C. D. Schaub, C. A. Chen, K. A. Andreoni, A. R. Schwartz, P. L. Smith, J. L. Robotham, and C. P. O'donnell. Neural and Local Effects of Hypoxia

- on Cardiovascular Responses to Obstructive Apnea. *J. Appl. Physiol.*, 88:1093–1102, 2000.
- [70] C. Zamarrón, J. González, M. Salgueiro, and J. R. Rodríguez. Síndrome de Apnea del Sueño y Enfermedades Cardiovasculares. *An. Med. Interna*, 18(5):274–279, 2001.
- [71] J. C. Hardy, K. Gray, S. Whisler, and U. Leuenberger. Sympathetic and Blood Pressure Responses to Voluntary Apnea are Augmented by Hypoxemia. *J. Appl. Physiol.*, 77:2360–2365, 1994.
- [72] D. M. O’Driscoll, G. E. Meadows, D. R. Corfield, A. K. Simonds, and M. J. Morrell. Cardiovascular Response to Arousal from Sleep under Controlled Conditions of Central and Peripheral Chemoreceptor Stimulation in Humans. *J. Appl. Physiol.*, 96:865–870, 2004.
- [73] R. Stoohs and C. Guilleminault. Cardiovascular Changes Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J. Appl. Physiol.*, 72:583–589, 1992.
- [74] H. Palomäki. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke*, 22:1021–1025, 1991.
- [75] H. Kraiczi, J. Hedner, Y. Peker, and J. Carlson. Increased Vasoconstrictor Sensitivity in Obstructive Sleep Apnea. *J. Appl. Physiol.*, 89:493–498, 2000.
- [76] U. A. Leuenberger, J. C. Hardy, M. D. Herr, K. S. Gray, and L. I. Sinoway. Hypoxia augments apnea-induced peripheral vasoconstriction in humans. *J. Appl. Physiol.*, 90:1516–1522, 2001.
- [77] A. Anand, S. Rensburg-Sailor, S. H. Launois, and J. W. Weiss. Peripheral Vascular Resistance Increases after Termination of Obstructive Apneas. *J. Appl. Physiol.*, 91:2359–2365, 2001.
- [78] H. W. Duchna, C. Guilleminault, R. A. Stoohs, J. L. Faul, H. Moreno, B. B. Hoffman, and T. F. Blaschke. Vascular Reactivity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161:187–191, 2000.
- [79] C. Guilleminault, R. A. Stoohs, T. Shiomi, C. Kushida, and I. Schittger. Upper Airway Resistance Syndrome, Nocturnal Blood Pressure Monitoring, and Borderline Hypertension. *Chest*, 109:901–908, 1996.
- [80] E. C. Fletcher. The Relationship Between Systemic Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Facts and Theory. *Am. J. Med.*, 98:118–128, 1995.
- [81] C. Guilleminault, F. L. Eldridge, F. B. Simmons, and W. C. Dement. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*, 58:23–30, 1976.

- [82] C. Guilleminault, R. Winkle, R. Korobkin, and F. B. Simmons. Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. *Eur. J. Pediatr.*, 139:165–171, 1982.
- [83] American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, 109:704–712, 2002.
- [84] American Thoracic Society. Standards and Indications for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153:866–878, 1996.
- [85] M. S. Schechter. Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, 109, 2002.
- [86] C. L. Marcus. Sleep-disordered Breathing in Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164:16–30, 2001.
- [87] American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis*, 139(2):559–568, 1989.
- [88] R. J. Martin, A. J. Block, and M. A. Cohn. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Sleep*, 8(4):371–379, 1985.
- [89] C. E. Sullivan, F. G. Issa, M. Berthon-Jones, and L. Eves. Reversal of Obstructive Sleep Apnoea by Continuous Positive Airway Pressure Applied Through the Nares. *Lancet*, 1:862–865, 1981.
- [90] A. M. Bianchi, O. P. Villantieri, M. O. Mendez, V. Patruno, S. Cerutti, and N. Montano. Different Effects of CPAP and APAP Therapies on the Autonomic Nervous System in OSA Patients. *Computers in Cardiology*, 32:267–270, 2005.
- [91] M. Zucconi, L. F. Strambi, G. Pestalozza, E. Tessitore, and S. Smirne. Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsil surgery. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 26:235–243, 1993.
- [92] T. Gislason, C. E. Lindholm, M. Almqvist, E. Birring, G. Boman, G. Eriksson, S. G. Larsson, C. Lidell, and H. Svanholm. Uvulopalatopharyngoplasty in the sleep apnea syndrome. Predictors of results. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.*, 114:45–51, 1988.
- [93] A. B. Hertzman. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. *Am. J. Physiol*, 124:328–340, 1938.
- [94] A. V. Challoner. *Photoelectric plethysmography for estimating cutaneous blood flow Non-Invasive Physiological Measurements*, volume 1, pages 125–151. London: Academic Press, 1979.

- [95] A. A. Kamal, J. B. Harness, G. Irving, and A. J. Mearns. Skin photoplethysmography—a review. *Comp. Method. Prog. Biomed.*, 28:257–269, 1989.
- [96] J. Allen. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.*, 28, 2007. doi:10.1088/0967-3334/28/3/R01.
- [97] A. V. Challoner and C. A. Ramsay. A photoelectric plethysmograph for the measurement of cutaneous blood flow. *Phys. Med. Biol.*, 19:317–328, 1974.
- [98] L. T. Jespersen and O. L. Pedersen. The quantitative aspect of photoplethysmography revised. *Heart Vessels*, 2:186–190, 1986.
- [99] M. Cejnar, H. Kobler, and S. N. Hunyor. Quantitative photoplethysmography: Lambert-Beer law or inverse function incorporating light scatter. *J. Biomed. Eng.*, 15:151–154, 1993.
- [100] J. G. Webster. *Design Of Pulse Oximeters*. Institute of Physics Publishing, 1997.
- [101] J. Allen and A. Murray. Effects of filtering on multi-site photoplethysmography pulse waveform characteristics. *IEEE Comput. Cardiol.*, 31:485–488, 2004.
- [102] J. Allen and A. Murray. Age-related changes in the characteristics of the photoplethysmographic pulse shape at various body sites. *Physiol. Meas.*, 24:297–307, 2003.
- [103] K. W. Chan and Y. T. Zhang. Adaptive reduction of motion artifact from photoplethysmographic recordings using a variable step-size LMS filter. *Sensors. Proceedings of IEEE*, 2:1343–1346, 2002.
- [104] Y. Y. Gu and Y. T. Zhang. Reducing the Influence of Contacting Force Applied on Photoplethysmographic Sensor on Heart Rate Variability Estimation. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 25 Annual International Conference of the IEEE*, 3:2618–2620, 2003.
- [105] C. F. Poets and V. A. Stebbens. Detection of movement artifact in recorded pulse oximeter saturation. *European Journal of Pediatrics*, 156(10):808–811, 1997.
- [106] B. S. Kim and S. K. Yoo. Motion Artifact Reduction in Photoplethysmography Using Independent Component Analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53(3):566–568, 2006.
- [107] L. B. Wood and H. H. Asada. Noise Cancellation Model Validation for Reduced Motion Artifact Wearable PPG Sensors Using MEMS Accelerometers. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006.

- [108] K. Nakajima, T. Tamura, and H. Miike. Monitoring of hearth and respiratory rates by photoplethysmography using a digital filtering technique. *Med Eng Phys*, 18:365–372, 1996.
- [109] M. Bolanos, H. Nazeran, and E. Haltiwanger. Comparison of Heart Rate Variability Signal Features Derived from Electrocardiography and Photoplethysmography in Healthy Individuals. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006.
- [110] M. Ogawa and T. Tamura. Monitoring of heart and respiratory signals with PPG in bathing. *Proceedings of The First Joint BMES/EMBS Conference Serving Humanity*, 1999.
- [111] V. S. Murthy, S. Ramamoorthy, N. Srinivasan, S. Rajagopal, and M. M. Rao. Analysis of Photoplethysmographic signals of cardiovascular patients. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*, 3:2204–2207, 2001.
- [112] L. Storme, R. Logie, Y. Riou, M. O. Jaffrk, and P. Lequien. Hemodynamic monitoring by continuous analysis of pulse oxymeter plethysmographic waveform in newborn infants. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 19th Annual International Conference*, 3:1023–1024, 1997.
- [113] X. F. Teng and Y. T. Zhang. Continuous and Noninvasive Estimation of Arterial Blood Pressure Using a Photoplethysmographic Approach. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, 4:3153–3156, 2003.
- [114] I. C. Jeong, J. I. Ko, S. O. Hwang, and H. R. Yoon. A New Method to estimate Arterial Blood Pressure using Photoplethysmographic Signal. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006.
- [115] J. Peñaz. Photoelectric measurements of blood pressure, volume and flow in the finger. In *Digest 10th Int Conf. Med. Biol. Eng.*, page 104, Dresden, Germany, 1973.
- [116] B. P. M. Imholz, W. Wieling, G. A. van Montfrans, and K. H. Wesseling. Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovascular Res.*, 38:605–616, 1998.
- [117] P. Leonard, T. F. Beattie, P. S. Addison, and J. N. Watson. Standard pulse oximeters can be used to monitor respiratory rate. *Emergency Medicine Journal*, 20(6):524–525, 2003.

- [118] P. S. Addison and J. N. Watson. Secondary wavelet feature decoupling (SWFD) and its use in detecting patient respiration from the photoplethysmogram. *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, 3:2602–2605, 2003.
- [119] A. Johansson, P. Å. Öberg, and G. Sedin. Monitoring of heart and respiratory rates in newborn infants using a new photoplethysmographic technique. *J. Clin. Monit. Comput.*, 15:461–467, 1999.
- [120] L. Nilsson, A. Johansson, and S. Kalman. Monitoring of respiratory rate in postoperative care using a new photoplethysmographic technique. *J. Clin. Monit. Comput.*, 16:309–315, 2000.
- [121] W. B. Murray and P. A. Foster. The peripheral pulse wave: information overlooked. *J Clin Monit.*, 12:365–377, 1996.
- [122] M. Nitzan, A. Babchenko, B. Khanokh, and D. Landau. The variability of the photoplethysmographic signal—a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiol. Meas.*, 19:93–102, 1998.
- [123] S. G. Nasimi, A. J. Mearns, J. B. Harness, and I. Heath. Quantitative measurement of sympathetic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *J. Biomed. Eng.*, 13:203–208, 1991.
- [124] G. Pillar, A. Bar, A. Shlitner, R. P. Schnall, J. Sheffy, and P. Lavie. Autonomic Arousal Index: an Automated Detection Based on Peripheral Arterial Tonometry. *Sleep*, 25(5), 2002.
- [125] P. Lavie, R. P. Schnall, J. Sheffy, and A. Shlitner. Peripheral Vasoconstriction during REM Sleep Detected by a New Plethysmographic Method. *Nature Medicine*, 6(6), 2000.
- [126] G. Pillar, A. Bar, M. Betito, R. P. Schnall, I. Dvir, J. Sheffy, and P. Lavie. An automatic ambulatory device for detection of AASM defined arousals from sleep: the WP100. *Sleep Medicine*, 4:207–212, 2003.
- [127] L. Sörnmo and P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. ISBN: 0-12-437552-9. Academic Press, Elsevier, 2005.
- [128] A. Bayés. *Tratado de Electrocardiografía Clínica*. Ed. Científico-Técnica, Barcelona, Spain, 1992.
- [129] J. G. Webster. *Medical Instrumentation. Application and Design*. Houghton Mifflin Company, Boston, 1992.
- [130] A. V. Oppenheim and R. W. Schaffer. *Discrete-time Signal Processing*. Prentice-Hall, New Jersey, 1989.

- [131] J. G. Webster. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley & Sons, New York, 1988.
- [132] A. C. Guyton and J. E. Hall. *Textbook of medical physiology*. ISBN 0-7216-0240-1. Elsevier, 2006. Chapter 18.
- [133] N. V. Thakor, J. G. Webster, and W. J. Tompkins. Estimation of QRS complex power spectrum for design of a QRS filter. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 31:702–706, 1984.
- [134] R. Hainsworth. The control and physiological importance of heart rate. In M. Malik and A. J. Camm, editors. *Heart Rate Variability*, pages 3–19. New York, Futura Publishing Company, Inc., 1995.
- [135] R. Hainsworth. Physiological background of heart rate variability. In M. Malik and A. J. Camm, editors. *Dynamic Electrocardiography*, pages 3–12. New York, Futura Publishing Company, Inc., 2004.
- [136] B. Casadei. Physiological background of baroreflex. In M. Malik and A. J. Camm, editors. *Dynamic Electrocardiography*, pages 143–153. New York, Futura Publishing Company, Inc., 2004.
- [137] J. A. Hirsch and B. Bishop. Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: How Breathing Pattern Modulates Heart Rate. *Am. J. Physiol.*, 241(620-629), 1981.
- [138] S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Barger, and R. J. Cohen. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213:220–222, 1981.
- [139] R. I. Kitney. An analysis of the nonlinear behaviour of the human thermal control system. *J. Theor. Biol.*, 52:231–248, 1975.
- [140] S. Cerutti, A. M. Bianchi, M. G. Signorini, M. Cavezzale, R. Cobelli, D. Lucini, and M. Pagani. Sympatho-vagal balance in humans under stressing conditions. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 13, pages 662–663, 1991.
- [141] B. W. Hyndman, R. I. Kitney, and B. M. Sayers. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature*, 233:339–341, 1971.
- [142] B. Pomeranz, R. J. B. Macaulay, M. A. Caudill, I. Kutz, D. Adam, D. Gordon, K. M. Kilborn, A. C. Barger, D. C. Shannon, R. J. Cohen, and H. Benson. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, 248:151–153, 85.

- [143] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, F. Piccaluga, M. Turiel, G. Baselli, S. Cerutti, and A. Malliani. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dogs. *Circulation Research*, 59:178–193, 1986.
- [144] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17:354–381, 1996.
- [145] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84:482–492, 1991.
- [146] S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed, N. C. Snidman, D. C. Shannon, and R. J. Cohen. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 249:867–875, 1985.
- [147] J. Mateo and P. Laguna. Improved heart rate variability time-domain signal construction from the beat occurrence times according to the IPFM model. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 47:985–996, 2000.
- [148] C. Guilleminault, R. Winkle, S. Connolly, K. Melvin, and A. Tilkian. Cyclical Variation Of The Heart Rate In Sleep Apnoea Syndrome : Mechanisms, And Usefulness of 24 h Electrocardiography as a Screening Technique. *The Lancet*, 323:126–131, 1984.
- [149] S. Elsenbruch, M. J. Hamish, and W. C. Orr. Heart Rate Variability During Waking and Sleep in Healthy Males and Females. *Sleep*, 22(8), 1999.
- [150] A. Baharav, Z. Shinar, Y. Sivan, M. Greenfeld, and S. Akselrod. Electrocardiogram Based Evaluation of Children with Sleep Related Upper Airway Obstruction. *Computers in Cardiology*, 31:289–292, 2004.
- [151] T. Penzel, J. W. Kantelhardt, L. Grote, J. H. Peter, and A. Bunde. Comparison of Detrended Fluctuation Analysis and Spectral Analysis for Heart Rate Variability in Sleep and Sleep Apnea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50(10), 2003.
- [152] S. J. Redmond and C. Heneghan. Cardiorespiratory Based Sleep Staging in Subjects with Obstructive Sleep Apnea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53:485–496, 2006.
- [153] J. W. Remington. *The physiology of the aorta and major arteries*, chapter 24, pages 799–838. Handb. Physiol., 1961.
- [154] D. J. Hughes, C. E. Babbs, L. A. Geddes, and J. D. Bourland. Measurement of Young's modulus of elasticity of the canine aorta with ultrasound. *Ultrasonic Imaging*, 1:356–367, 1979.

- [155] J. Y. A. Foo and C. S. Lim. Pulse transit time as an indirect marker for variations in cardiovascular related reactivity. *Technology and Health Care*, 14:97–108, 2006.
- [156] W. Chen, T. Kobayashi, S. Ichikawa, Y. Takeuchi, and T. Togawa. Continuous estimation of systolic blood pressure using the pulse arrival time and intermittent calibration. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 38:569–574, 2000.
- [157] D. J. Pitson and J. R. Stradling. Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*, 12:685–692, 1998.
- [158] D. J. Pitson, A. Sandell, R. van den Hout, and J. R. Stradling. Use of the Pulse Time as a Measure of Inspiratory Effort in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Eur. Respir. J.*, 8:1669–1674, 1995.
- [159] J. Pagani, M. P. Villa, G. Calcagnini, A. Alterio, R. Ambrosio, F. Censi, and R. Ronchetti. Pulse Transit Time as a Measure of Inspiratory Effort in Children. *Chest*, 124:1487–1493, 2003.
- [160] E. S. Katz, J. Lutz, C. Black, and C. L. Marcus. Pulse Transit Time as a Measure of Arousal and Respiratory Effort in Children with Sleep-Disordered Breathing. *Pediatric Research 2003 vol. 53, no. 4, 580-588*, 53(4):580–588, 2003.
- [161] J. E. Naschitz, S. Bezobchuk, R. Mussafia, S. Sundick, D. Dreyfuss, I. Khorshidi, A. Karidis, H. Manor, M. Nagar, E. R. Peck, S. Peck, S. Storch, I. Rosner, and L. Gaitini. Pulse Transit Time by R-Wave-Gate Infrared Photoplethysmography: Review of the literature and Personal Experience. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 18:333–342, 2004.
- [162] J. Argod, J. L. Pépin, and P. Lévy. Differentiating Obstructive and Central Sleep Respiratory Events through Pulse Transit Time. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:1778–1783, 1998.
- [163] J. L. Pépin, N. Delavie, I. Pin, C. Deschaux, J. Argod, M. Bost, and P. Lévy. Pulse Transit Time Improves Detection of Sleep Respiratory Events and Microarousals in Children. *Chest*, 127:722–730, 2005. DOI: 10.1378/chest.127.3.722.
- [164] J. Y. A. Foo, S. J. Wilson, A. P. Bradley, G. R. Williams, M. A. Harris, and D. M. Cooper. Use of Pulse Transit Time To Distinguish Respiratory Events From Tidal Breathing in Sleeping Children. *Chest*, 128:3013–3019, 2005.
- [165] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. Ch. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C. K. Peng, and H. E. Stanley. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23):e215–e220, 2000 (June 13). Circulation Electronic Pages: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/101/23/e215>.

- [166] K. Narkiewicz, P. J. H. van de Borne, R. L. Cooley, M. E. Dyken, and V. K. Somers. Sympathetic Activity in Obese Subjects with and without Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*, 98:772–776, 1998.
- [167] V. K. Somers, M. E. Dyken, M. P. Clary, and F. M. Abboud. Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea. *J. Clin. Invest.*, 96:1897–1904, 1995.
- [168] J. T. Carlson, J. Hedner, M. Ejnell, J. Sellgren, and B. G. Wallin. Augmented Resting Sympathetic Activity in Awake Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 103:1763–1768, 1993.
- [169] U. A. Leuenberger, E. Jacob, L. Sweer, N. Waravdekar, C. Zwillich, and L. Sinoway. Surges of Muscle Sympathetic Nerve Activity during Obstructive Apnea Are Linked to Hypoxemia. *J. Appl. Physiol.*, 79:581–588, 1995.
- [170] K. Rees, D. P. Spence, J. E. Earis, and P. M. Calverley. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(3):1016–1021, 1995.
- [171] R. B. Berry and K. Gleeson. Respiratory arousal from sleep: Mechanisms and significance. *Sleep*, 20(8):654–675, 1997.
- [172] K. Dingli, I. Fietze, T. Assimakopoulos, S. Quispe-Bravo, C. Witt, and N. J. Douglas. Arousability in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *The European respiratory journal*, 20(3):733–740, 2002.
- [173] K. Gleeson, C. W. Zwillich, and D. P. White. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*, 142(2):295–300, 1990.
- [174] Y. Mendelson. Pulse Oximetry: Theory and Applications for Noninvasive Monitoring. *Clinical chemistry*, 38(9):1601–1607, 1992.
- [175] M. Nitzan, A. Babchenko, I. Faib, and E. Davidson. Assessment of Changes in Arterial Compliance by Photoplethysmography. *IEEE Convention of the Electrical and Electornic Engineers in Israel*, pages 351–354, 2000.
- [176] L. Grote, D. Zou, H. Kraiczi, and J. Hedner. Finger plethysmography—a method for monitoring finger blood flow during sleep disordered breathing. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 136:141–152, 2003.
- [177] B. Hjorth. EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 29:306–310, 1970.
- [178] B. Hjorth. The physical significance of time domain descriptors in EEG analysis. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 34:321–325, 1973.

- [179] D. M. Green and J. M. Swets. *Signal detection theory and psychophysics*. ISBN 0-471-32420-5. New York: John Wiley and Sons Inc., 1966.
- [180] T. Penzel, G. Amend, K. Meinzer, J. H. Peter, and P. Von Wichert. Mesam: a heart rate and snoring recorder for detection of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 13:175–182, 1990.
- [181] L. T. Mainardi, A. M. Bianchi, and S. Cerutti. Time-frequency and time-varying analysis for assessing the dynamic responses of cardiovascular control. *Critical Reviews in Biomed. Eng.*, 30:181–223, 2002.
- [182] K. Martinmäki, H. Rusko, S. Saalasti, and J. Kettunen. Ability of short-time fourier transform method to detect transient changes in vagal effects on hearts: a pharmacological blocking study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 290:2582–2589, 2006.
- [183] L. Keselbrenner and S. Akselrod. Selective discrete Fourier transform algorithm for time-frequency analysis: method and application on simulated and cardiovascular signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43:789–802, 1996.
- [184] V. Pichot, J. M. Gaspoz, S. Molliex, A. Antoniadis, T. Busso, F. Roche, F. Costes, L. Quintin, J. R. Lacour, and J. C. Barthélémy. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J. Appl. Physiol.*, 86:1081–1091, 1999.
- [185] M. Petretta, L. Spinelli, F. Marciano, M. L. Vicario, G. Testa, A. Signorini, and D. Bonaduce. Wavelet transform analysis of heart rate variability during dipyridamole-induced myocardial ischemia: relation to angiographic severity and echocardiographic dyssynergy. *Clin. Cardiol.*, 22:201–206, 1999.
- [186] E. Toledo, O. Gurevitz, H. Hod, M. Eldar, and S. Akselrod. Wavelet analysis of instantaneous heart rate: a study of autonomic control during thrombolysis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 284:1079–1091, 2003.
- [187] Y. Goren, L. R. Davrath, I. Pinhas, E. Toledo, and S. Akselrod. Individual time-dependent spectral boundaries for improved accuracy in time-frequency analysis of heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53:35–42, 2006.
- [188] L. Cohen. Time-Frequency Distributions – A Review. *Proc. IEEE*, 77:941–981, 1989.
- [189] P. Novak and V. Novak. Time/frequency mapping of the heart rate, blood pressure and respiratory signals. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 31:103–110, 1993.
- [190] S. Jasson, C. Médigue, P. Maison-Blanche, N. Montano, L. Meyer, C. Vermeiren, P. Mansier, P. Coumel, A. Malliani, and B. Swynghedauw. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic tilt using a time/frequency domain method. *Circulation*, 96:3521–3526, 1997.

- [191] S. Akselrod, O. Oz, M. Greenberg, and L. Keselbrener. Autonomic response to change of posture among normal and mild-hypertensive adults: investigation by time-dependent spectral analysis. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, 64:33–43, 1997.
- [192] L. T. Mainardi, N. Montano, and S. Cerutti. Automatic decomposition of Wigner distribution and its application to heart rate variability. *Methods Inf. Med.*, 43:17–21, 2004.
- [193] R. Bailón, P. Laguna, L. Mainardi, and L. Sörnmo. Analysis of Heart Rate Variability Using Time-Varying Frequency Bands Based on Respiratory Frequency. In *29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pages 6674–6677, 2007.
- [194] S. Pola, A. Macerata, M. Emdin, and C. Marchesi. Estimation of the power spectral density in nonstationary cardiovascular time series: assessing the role of the time-frequency representations (TFR). *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43:46–59, 1996.
- [195] A. M. Bianchi, L. T. Mainardi, C. Meloni, S. Chierchia, and S. Cerutti. Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. Recursive autoregressive techniques for tracking transient events in heart rate signals. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 16:64–73, 1997.
- [196] E. Petrucci, L. T. Mainardi, V. Balian, S. Ghiringhelli, A. Bianchi, M. Bertinelli, M. Mainardi, and S. Cerutti. Assessment of heart rate variability changes during dipyridamole infusion and dipyridamole-induced myocardial ischemia: a time-variant spectral approach. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 28:924–934, 1996.
- [197] N. Montano, T. G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani, and A. Malliani. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90:1826–1831, 1994.
- [198] L.T. Mainardi, A.M. Bianchi, R. Furlan, S. Piazza, R. Barbieri, V. Virgilio, A. Malliani, and S. Cerutti. Multivariate time-variant identification of cardiovascular variability signals: a beat-to-beat spectral parameter estimation in vasovagal syncope. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44:978–989, 1997.
- [199] R. Furlan, S. Piazza, S. Dell’Orto, F. Barbic, A. Bianchi, L. Mainardi, and S. Cerutti. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation*, 98:1756–1761, 1998.
- [200] O. Meste, B. Khaddoumi, G. Blain, and S. Bermon. Time-varying analysis methods and models for the respiratory and cardiac system coupling in graded exercise. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52:1921–1930, 2005.
- [201] G. Blain, O. Meste, and S. Bermon. Influences of breathing patterns on respiratory sinus arrhythmia in humans during exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 288:887–895, 2005.

- [202] J. C. Echeverría, J. A. Crowe, M. S. Woolfson, and B. R. Hayes-Gill. Application of empirical mode decomposition to heart rate variability analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 39:471–479, 2001.
- [203] E. P. Souza Neto, M. A. Custaud, J. C. Cejka, P. Abry, J. Frutoso, C. Gharib, and P. Flandrin. Assessment of cardiovascular autonomic control by the empirical mode decomposition. *Methods Inf. Med.*, 43:60–65, 2004.
- [204] B. Aysin, L. F. Chaparro, I. Gravé, and V. Shusterman. Orthonormal-basis partitioning and time-frequency representation of cardiac rhythm dynamics. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52:878–889, 2005.
- [205] D. Mortara. Digital filters for ECG signals. In *IEEE Computer Society Press*, pages 511–514, 1977.
- [206] P. S. Hamilton. A comparison of adaptive and nonadaptive filters for the reduction of powerline interference in the ECG. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43:105–109, 1996.
- [207] J. P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna. A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51(4):570–581, 2004.
- [208] L. Cohen. *Time-Frequency Analysis*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, 1995.
- [209] F. Hlawatsch and G. F. Boudreaux-Bartels. Linear and quadratic time-frequency signal representations. *IEEE SP Magazine*, 9:21–67, 1992.
- [210] T. Söderström and P. Stoica. *System Identification*. Prentice-Hall International (UK) Ltd., 1989.
- [211] P. Flandrin. *Time-frequency / Time-scale analysis*. San Diego, Academic Press, 1999.
- [212] T. A. C. M. Claasen and W. F. G. Mecklenbräuker. The Wigner distribution - a tool for time-frequency signal analysis. Part I: continuous-time signals. *Philips J. Res.*, 35:217–250, 1980.
- [213] T. A. C. M. Claasen and W. F. G. Mecklenbräuker. The Wigner distribution - a tool for time-frequency signal analysis. Part II: discrete-time signals. *Philips J. Res.*, 35:276–300, 1980.
- [214] P. Flandrin and W. Martin. Pseudo-Wigner estimators for the analysis of nonstationary processes. In *IEEE ASSP Spectrum Est. Workshop II*, pages 181–185, 1983.

- [215] W. Martin and P. Flandrin. Wigner-Ville Spectral Analysis of Nonstationary Pocess. *IEEE trans. Acoust. Speech Signal Process.*, 33(6):1462–1470, 1985.
- [216] A. Cohen and J. Kovačević. Wavelets: The mathematical background. *Proc. IEEE*, 84:514–522, 1996.
- [217] C. Li, C. Zheng, and C. Tai. Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 42:21–28, 1995.
- [218] M. Merri, D. C. Farden, J. G. Mottley, and E. L. Titlebaum. Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 37:99–105, 1990.
- [219] J. Mateo and P. Laguna. Analysis of Heart Rate Variability in the Presence of Ectopic Beats Using the Heart Timing Signal. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50(3):334–343, 2003.
- [220] M. O. Mendez, A. M. Bianchi, N. Montano, V. Patrino, E. Gil, C. Mantaras, S. Aiolfi, and S. Cerutti. On arousal from sleep: time-frequency analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 46:341–351, 2008. doi 10.1007/s11517-008-0309-z.
- [221] D. J. Hand and C. C. Taylor. *Multivariate Analysis of Variance and Repeated Measures*. Chapman & Hall, 1987.
- [222] G. A. Myers, G. J. Martin, N. M. Magid, P. S. Barnett, J. W. Schaad, J. S. Weiss, M. Lesch, and D. H. Singer. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 33:1149–1156, 1986.
- [223] E. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell. *Principles of Neural Science*. ISBN 0-8385-7701-6. McGraw-Hill, 2000. Chapter 49.
- [224] T. Ma and Y. T. Zhang. Spectral Analysis of Pulse Transit Time Variability and Its Coherence with Other Cardiovascular Variabilities. In *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 2006.
- [225] R. G. Norman, I. Pal, C. Stewart, J. A. Walsleben, and M. D. Rapoport. Interobserver agreement among sleep scorers from different centers in a large dataset. *Sleep*, 23:901–908, 2000.
- [226] P. O. Bridevauxa, J. W. Fittinga, J. M. Fellratha, and J. D. Auberta. Inter-observer agreement on apnoea hypopnoea index using portable monitoring of respiratory parameters. *Swiss Medical Weekly*, 137:602–607, 2008.
- [227] R. Hornero, D. Álvarez, D. Abásolo, F. del Campo, and C. Zamarrón. Utility of Approximate Entropy From Overnight Pulse Oximetry Data in the Diagnosis of the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *IEEE Trans. Biomed Eng*, 54:107–113, 2007.

- [228] D. Álvarez, R. Hornero, D. Abásolo, F. del Campo, and C. Zamarrón. Nonlinear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection. *Physiol. Meas.*, 27:399–412, 2006.
- [229] G. M. Nixon and R. T. Brouillette. Diagnostic techniques for obstructive sleep apnoea: is polysomnography necessary? *Paediatr. Respir. Rev.*, 3:18–24, 2002.
- [230] F. C. Chang, C. K. Chang, C. C. Chiu, S. F. Hsu, and Y.D. Lin. Variations of HRV Analysis in Different Approaches. In *Computers in Cardiology*, volume 34, pages 17–20, 2007.
- [231] W. Johnston and Y. Mendelson. Extracting heart rate variability from a wearable reflectance pulse oximeter. In *Bioengineering Conference. Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast*, pages 157–158, 2005.
- [232] R. Almeida, S. Gouveia, A. P. Rocha, E. Pueyo, J. P. Martínez, and P. Laguna. QT Variability and HRV Interactions in ECG: Quantification and Reliability. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53:1317–1329, 2006.
- [233] R. Bailón, L. Sörnmo, and P. Laguna. A Robust Method for ECG-Based Estimation of the Respiratory Frequency During Stress Testing. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 53:1273–1285, 2006.
- [234] R. C. Wang and T. W. Calvert. A model to estimate respiration from vectorcardiogram measurements. *Ann. Biomed. Eng.*, 2:47–57, 1974.
- [235] P. Chazal, C. Heneghan, E. Sheridan, R. Reilly, P. Nolan, and M. O'Malley. Automated processing of single-lead electrocardiogram for the detection of obstructive sleep apnoea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 50:686–696, 2003.
- [236] S. Leanderson, P. Laguna, and L. Sörnmo. Estimation of the respiratory frequency using spatial information in the VCG. *Med. Eng. Phys.*, 25:501–507, 2003.
- [237] A. Johansson and P. Å. Öberg. Estimation of respiratory volumes from the photoplethysmographic signal. Part 1:experimental results. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 37:42–47, 1999.
- [238] L. G. Lindberg, H. Ugnell, and P. Å. Öberg. Monitoring of respiratory and heart rates using a fibre-optic sensor. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 30:533–537, 1992.
- [239] Q. Li, R. G. Mark, and G. D. Clifford. Robust heart rate estimation from multiple asynchronous noisy sources using signal quality indices and a Kalman filter. *Physiol. Meas.*, 29:15–32, 2008.

Glosario

Abreviaturas

Acc	Precisión
AHI	Índice de apneas e hipoapneas
APAP	Presión aérea positiva autoajustable automáticamente
ANS	Sistema nervioso autónomo
AUC	Área bajo la curva
AV	Aurículo-ventricular
BP	Presión sanguínea
BPAP	Presión aérea positiva de dos niveles
CA	Apnea central
CNS	Sistema nervioso central
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CWT	Transformada wavelet continua
DAP	Disminución de la amplitud de las oscilaciones de la fotopleletismografía de pulso
DC	Componenete de continua
DWT	Transformada discreta wavelet
ECG	Señal electrocardiográfica
EDS	Excesiva somnolencia diurna
EEG	Señal electroencefalográfica
EMG	Señal electromiográfica
EOG	Señal electrooculográfica
FFT	Transformada rápida de Fourier
FN	Falsos negativos
FP	Falsos positivos
Hb	Hemoglobina desoxigenada o reducida
HbO ₂	Oxihemoglobina
HF	Alta frecuencia
HRV	Variabilidad del ritmo cardiaco
IPFM	Modulación en frecuencia de pulsos por integración
LA	Brazo izquierdo
LDA	Análisis discriminante lineal
LED	Diodo emisor de luz
LF	Baja frecuencia
LL	Pierna izquierda
LMS	Algoritmo de mínimos cuadrados
LS	Sueño lento

MSLT	Test de latencia múltiple del sueño
OA	Apnea obstructiva
OSAS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
PAP	Presión aérea positiva
PAT	Señal tonometría arterial periférica
PCA	Análisis mediante componentes principales
PEP	Periodo de pre-eyección
Pes	Presión endoesofágica
PPG	Señal fotopleletismográfica de pulso
PS	Sueño paradójico
PSD	Densidad espectral de potencia
PSG	Polisomnografía
PTT	Señal tiempo de tránsito de pulso
RDI	Índice de disturbio respiratorio
REM	Movimiento ocular rápido
RERA	Episodio de aumento del esfuerzo respiratorio con arousal
RLS	Algoritmo de mínimos cuadrados recursivos
ROC	Características de operación del receptor
RFR	Reducción del flujo respiratorio
RIIV	Variaciones de intensidad inducidas por la respiración
RA	Brazo derecho
RL	Pierna derecha
RSA	Arritmia sinusal respiratoria
S	Sensibilidad
SA	Sinoauricular o sinusal
SaO ₂	Señal saturación de oxígeno
Sp	Especificidad
SPWD	Distribución pseudo Wigner-Ville suavizada
STFT	Transformada de Fourier en ventanas de corta duración
SVPB	Latido prematuro supraventricular
TN	Verdaderos negativos
TP	Verdaderos positivos
UA	Vía aérea superior
VLf	Muy baja frecuencia
VPB	Latido prematuro ventricular
WD	Distribución Wigner-Ville

Conclusions

Next, main conclusions derived from each chapter of this PhD thesis are gathered together. The main goal of this PhD thesis consists of obtaining reliable indexes which indicate OSAS in children. To do so, it has been carried out a multimodal analysis of pulse photoplethysmography and electrocardiogram signals by means of the development and application of advanced signal processing techniques. These signals are obtained by simple and non invasive devices widely used in clinical routine and sleep laboratories, In this way, current diagnostic method, the polysomnography, could be significantly simplified.

Data bases used in this thesis for both evaluating and characterizing the developed detectors and carrying out clinical studies to evaluate the performance of the proposed indexes for OSAS diagnosis have been presented in **Chapter 2**.

First of all, the method used to generate simulated PPG signal has been presented. This method is based on the repetition of a real PPG cardiac cycle pattern and on the generation of PPG signal attenuation events. Then real data bases used have been presented: PSG data bases of children recorded in the Children Hospital “Miguel Servet” (Zaragoza) (MSDBI and MSDBII), showing the characteristics of used devices, PSG channels configuration and number of recordings and subjects’ information, and Apnea-ECG Data Base of Physionet (AEDBP), which is composed of PSG recordings of adults.

The relationship between sleep apnea and decreases in the amplitude fluctuations of PPG events has been analyzed and the utility of DAP events for OSAS diagnosis in children has been explored in **Chapter 3**.

The main hypothesis studied is that automatic detection of DAP events could indirectly quantify apneas during sleep. When an apnea occurs, sympathetic activity increases during the arousal produced as hypoxemia reaction. This sympathetic discharge produces a vasoconstriction in peripheral arteries, which is reflected in the PPG signal by a DAP.

Two detectors were developed in the study: a DAP events detector from PPG signal and an apneic events detector from respiratory signals.

The DAP events detector consists of four stages: a pre-processing stage where DC component is removed; a second stage for artifacts detection based on Hjorth parameters, because PPG signal is very affected by artifacts; the signal envelope is estimated in the third stage; finally, the four stage consists of a decision rule based on an adaptive threshold.

The apneic events detector consists of two subdetectors which merge their output: the first one is a respiratory flow reduction events detector which is composed of a first

stage where the standard deviation of the signal is calculated and a later stage which is a decision rule based on an adaptive threshold; the second one is an oxygen desaturation detector which includes an artifact detector. A respiratory flow reduction associated with an oxygen desaturation is necessary to consider an apnea.

Detectors have been evaluated and optimum values of their parameters have been determined. Evaluation and characterization of DAP detector was firstly done using simulated PPG signals and using real manually annotated PPG signals of children (MSDBI) later. Respiratory signal of adults (AEDBP) were used to evaluate the apnea detector, so detector's parameters values were adjusted to work with children later.

Then, a study to analyze the relationship between apneas and DAP events was carried out. To do so, the increase in the number of DAP events when an apnea occurs was studied. The study was restricted to apneas with a clear respiratory flow cessation associated with oxygen desaturations higher than 3 % and isolated so that results weren't affected by close apneic events. Results showed that the number of DAP events increases 15 % when an apnea occurs, which reflects a relationship between apneas and DAP events.

Afterwards the diagnostic performance of DAP events was evaluated. First of all, the effect of the length of the temporal analysis window in diagnosis was studied. As apneic events in subject with OSAS are not equally distributed along the whole night, differentiating between problematic respiratory periods and normal periods is interesting for classifying and diagnosis. It was deduced from the study that 1-hour length analysis windows present a good trade off between the improvement of classifying polysomnographic periods and the requirement of a final subject diagnosis. At the same time, the influence of DAP events duration was explored and it was concluded that DAP events of short duration were useful in OSAS diagnosis, so DAP events of any duration were considered in subsequent studies.

Finally, the index number of DAP events per hour r_{DAP} was defined and a clinical study over the MSDBII database to evaluate its diagnostic performance was designed. Results showed higher values of the index r_{DAP} in pathologic periods than in normal and Wilcoxon statistic test proved that this index is able to discriminate between the two groups ($p=0.015$). Polysomnographic periods classification results were quite good for $S=81.8\%$ and more restricted for $Sp=68.1\%$. As for subjects classification, sensitivity and specificity values were 75 % and 71.4 % respectively.

The analysis presented in **Chapter 3** has demonstrated an association between DAP events and apneas, which indicates that DAP events provide important information in sleep disorders studies. However, the improvement of the diagnostic method based on the index r_{DAP} is necessary. The obtained results show that not all DAP events are related with apnea. These DAPs could be caused by arousals produced by other reasons or by other physiological events which produce a sympathetic increase and a vasoconstriction. The inclusion of a HRV analysis in the diagnostic method has been motivated by the need of an alternative criteria for discriminating between DAP events associated with apnea and those without that association.

A HRV analysis during DAP events has been tackled in **Chapter 4** and its utility for OSAS diagnosis in children has been explored. The main hypothesis studied is that HRV analysis discriminates between apneic DAP events and non apneic DAP events, which could improve the performance of the diagnostic method.

The processing carried out to obtain the HRV has been presented and consists of an initial ECG pre-processing where the base line has been deleted by means of a time invariant linear filtering and the power line interference effect has been reduced by non linear filtering. Then, heart beats are detected from ECG signal by a detector based on Wavelet transform and a cubic spline interpolation is carried out to increase their temporal resolution. Afterwards anomalous beats effect is corrected and heart rhythm signal based on the inverse interval function is generated. Finally, a time-frequency transformation using the smooth pseudo Wigner-Wille distribution is applied to HRV analytic signal and power of HRV within each frequency band is calculated at each moment.

A statistical analysis was carried out to evaluate if HRV can discriminate between apneic and non apneic DAP events. To do so, first of all, 268 DAP events were manually classified in five groups based on the gold standard criterion to define sleep apneas: respiratory flow cessation, oxygen desaturation or non abnormalities in respiratory signals. Then a total of 34 indexes were defined for each DAP. These indexes are based on temporal and frequencial parameters of HRV depending on 4 temporal windows: a reference window, previous to DAP, a window during the DAP, other later and one more which contains the others windows. Next Kruskal-Wallis non parametric statistic approach was performed in two cases: one, to analyze the temporal evolution of the indexes during the DAP, and the other, to compare differences among groups for each index. Post-hoc analysis was applied to determine which pairs had significant statistic differences.

Main conclusions of HRV statistical analysis are that an increase in sympathetic activity occurs during DAP events. When DAP events are not associated to either respiratory events or oxygen saturation decreases, heart rate variability shows just a slight alteration and its spectral power is more shifted to the high frequency component. On the contrary, DAP events associated to apnea produce a statistically significative change in heart rate and spectral power is concentrated in the low frequency range. These results suggest that the increase in sympatho-vagal balance is deeper in case of association with apnea.

DAP events have been classified as apneic or non apneic by a linear discriminant analysis. First of all, a subset of indexes was selected to reduce the total number of indexes used in the classification and only used those which have better performance. Next, the classifier was trained using the 268 DAP events manually classified.

The diagnostic performance of the index derived from DAP events conditioning on being consider as apneic by the linear discriminant analysis based on HRV has been analyzed by means of a clinical study over the MSDBII database. Therefore, the number of apneic DAP events, according to HRV, per hour ratio, r_{DAP}^{HRV} , has been defined. First of all, DAP events are detected from PPG signal, then HRV is obtained from ECG and HRV indexes, both temporal and frequencial, are calculated for each DAP. Once the classifier's discriminant functions have been defined in the training stage, each detected DAP

event goes through the linear classifier so that just those considered as apneic are taken into account to calculate the $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ index. Finally, polysomnographic periods were classified as pathologic or normal based on this index, and obtained results were compared with the reference diagnosis.

Clinical study has shown that HRV analysis improves 12.3 % the accuracy when classifying polysomnographic periods, reaching a value of 79 % and a sensibility and specificity of 72,7 % and 80 % respectively. In addition, Wilcoxon statistic analysis result shows a higher discriminant value between pathologic and normal for $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ ($p=0.0061$) than for r_{DAP} ($p=0.0225$). As for subject classification, accuracy increases 6.7 %, reaching a value of 80 % and a sensibility and specificity of 87.5 % and 71.4 %, respectively. To sum up, HRV analysis improves the OSAS diagnostic method in children based on PPG as pointed out by the significant statistical differences found in many of the proposed indexes to discriminate between groups and clinical study results obtained.

PPG signal has been directly related to the cardiac function, giving as a result the pulse transit time signal. A PTTV analysis during DAP events has been tackled in **Chapter 5** and its utility for OSAS diagnosis in children has been explored.

The main hypothesis studied is that PTTV analysis, which we suppose reflects sympathetic activity mainly, discriminates between apneic DAP events and non apneic DAP events, which could improve the performance of the OSAS diagnostic method in children presented in this thesis.

The processing carried out to obtain the PTTV has been detailed. PTT signal has been obtained as the time interval between the peak of R wave in ECG and the 50 % peak value of the associated PPG wave. First of all, heart beats are detected from ECG signal by a detector based on Wavelet transform after an initial pre-processing. For obtaining the pulse wave arrival instant, a pre-processing of PPG signal is carried out where base line is deleted and artifacts are detected. Then, relevant points in the pulse wave (maxima, minima, abrupt change points, and wave arrival instant) are detected considering heart beats as reference. Next, PTT signal is generated and the process used to calculate the power of PTTV within each frequency band at each moment is described. This process is based on a time-frequency transformation using the smooth pseudo Wigner-Wille distribution.

A statistical analysis, similar to the study made for HRV, has been carried out to evaluate if PTTV can discriminate between apneic and non apneic DAP events. The 268 DAP events manually classified were used. A total of 34 indexes were defined for each DAP based on temporal and frequencial parameters of PTTV depending on the same 4 temporal windows defined for HRV. Next, Kruskal-Wallis non parametric statistic approach was performed in two cases: one, to analyze the temporal evolution of the indexes during the DAP, and the other, to compare differences among groups for each index. Post-hoc analysis was applied to determine which pairs had significant statistic differences.

Main conclusions of PTTV statistical analysis are that an increase in sympathetic activity occurs during DAP events. Although PTTV studies hardly exist in frequency domain, a definition of frequency bands and their physiological meaning similar to the classical used in HRV presents coherent results. Sympathetic increases during DAP events

are more evident in PTTV than in HRV. Temporal indexes of PTTV show significant statistical differences for classification between groups so the inclusion of ANS information by means of PTTV is useful for diagnosing OSAS in children.

DAP events have been classified as apneic or non apneic by a linear discriminant analysis based on PTTV. First of all, a subset of indexes was selected to reduce the total number of indexes used in the classification and only used those which have better performance. Next, the classifier was trained using the 268 DAP events manually classified.

Finally, the diagnostic performance of the index derived from DAP events, conditioning on being consider as apneic by the linear discriminant analysis based on PTTV has been analyzed by means of a clinical study over the MSDBII database. So the number of apneic DAP events, according to PTTV, per hour ratio, $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$, has been defined. First of all, DAP events are detected from PPG signal, then PTTV is obtained and PTTV indexes, both temporal and frequencial, are calculated for each DAP. Once the classifier's discriminant functions have been defined in the training stage, each detected DAP event goes through the linear classifier so that just those considered as apneic are taken into account to calculate the $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ index. Finally, polysomnographic periods were classified as pathologic or normal based on this index, and obtained results were compared with the reference diagnosis.

Obtained results based on PTTV are similar to the results based on HRV and show an accuracy increase of 12 % in polysomnographic periods diagnosis with respect to only consider DAP events. Although results in terms of S , Sp and Acc were similar for $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ and for $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$, the index $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ presents an increase of 9 % in AUC with respect to $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$, which means that detection based on PTTV is more robust and less dependent on detector's parameters. The $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ index has got a sensitivity of 81.8 % and a specificity of 73.9 % when classifying 1-hour polysomnographic periods. As for subject classification, the $r_{\text{DAP}}^{\text{PTTV}}$ index gets similar results to $r_{\text{DAP}}^{\text{HRV}}$ and improves the accuracy by 6.7 % with respect to r_{DAP} , reaching a 80 % and obtaining values of 87.5 % and 71.4 % for sensitivity and specificity, respectively. It can be concluded from these results that PTTV analysis improves the diagnostic method of OSAS in children based on PPG.

Our results fall within the reported interrater reliabilities for sleep scoring [225], where the mean epoch by epoch agreement between five scorers was 73 %, and within the inter-observer agreement on apnea-hypopnea index (AHI) using portable monitoring of respiratory parameters [226], where the AHI agreement scored by 8 physicians was 73 % measured by intraclass correlation coefficient.

Many studies have been carried out for OSAS screening, attempting to reduce PSG cost and complexity. Different techniques have been proposed, oximetry-based screening being one of the most widely suggested for both the adult and pediatric population.

Although these methods have high sensitivity, they tend to have very low specificity [11]. In addition, a confounding factor in children is that obstructive events frequently do not lead to significant oxyhemoglobin desaturation. Pulse oximetry in children has the same limitation as in adults [85]. Brouillette et al [33], in an extensive study involving 349 children, obtained a positive predictive value of 97 %, but the negative predictive value was

only 53 %. Other approaches based on ECG [15] have shown very good results for adults, achieving perfect scores of 100 % in accuracy for subject classification. However, few ECG-based studies are aimed at children, for whom the physiology is different and important differences in sleep disorders exist [84, 86]. Shouldice et al [31] reported a sensitivity of 85.7 % and a specificity of 81.8 % in an ECG-based study on children by adapting previous research on adults where information about ECG-derived respiratory signals was included. Cardiorespiratory sleep studies that typically include 2 or more signals have also been considered. These studies have been shown to be sensitive to OSAS, but mostly in adults [229]. There are other alternatives, such as nap studies, clinical history, sonography or videography [85].

In summary, in terms of sensitivity and specificity, the results of our proposed method are similar to [31] or better than [33, 83, 85] currently investigated alternatives for OSAS screening in children. However, performance improvement to reach the levels of accuracy of adult methods would be desirable, and extended studies are needed to corroborate the potential of our method in diagnosing sleep disorders in children.