

Resumen del Proyecto Fin de Carrera

Análisis de la saturación de oxígeno en sangre y frecuencia cardiaca para la ayuda en el diagnóstico del síndrome de la apnea obstructiva del sueño

1. Origen y motivación

El Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) es un trastorno derivado de la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, lo que provoca el cese completo (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo. Los episodios de apnea originan trastornos en el intercambio gaseoso intrapulmonar y en la secreción hormonal, así como la fragmentación del sueño. Se estima que el SAOS afecta a entre el 1 y el 5% de la población adulta de los países occidentales. Las consecuencias sobre la calidad de vida del enfermo van desde trastornos neuropsiquiátricos como depresión, irritabilidad y deterioro intelectual, hasta complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, pudiendo ser además responsable indirecto de accidentes laborales o de tráfico debido a la somnolencia. La gravedad de estas últimas consecuencias, ha despertado un creciente interés en los últimos años por el estudio de la enfermedad, tanto por parte de la población general como de los investigadores, sobre todo en lo que a su diagnóstico se refiere.

Mediante el tratamiento adecuado, la mejora en la calidad de vida del enfermo de SAOS es muy notable. Sin embargo, el principal problema radica en el diagnóstico de la misma. El SAOS es considerada una enfermedad infravalorada e infradiagnosticada. Todos los expertos coinciden en que el diagnóstico definitivo sólo se puede realizar en base a un estudio polisomnográfico realizado en una unidad del sueño especializada. La polisomnografía (PSG) analiza simultáneamente tanto las variables cardiorrespiratorias, que incluyen el flujo aéreo nasobucal, los movimientos torácicos y abdominales (esfuerzo respiratorio), la saturación de oxígeno en sangre (SaO_2), el electrocardiograma (ECG) y la posición corporal, como las neurofisiológicas, que integran el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) submentoniano. Sin embargo, la PSG es una técnica muy compleja y cara, y requiere la presencia del enfermo y de personal especializado durante toda la noche en la unidad del sueño del hospital. La oximetría nocturna se está imponiendo como una de las alternativas más sólidas frente a la PSG. Los equipos de oximetría registran un menor número de señales para reducir la complejidad de la prueba. Estas señales son la SaO_2 y la frecuencia cardiaca. La SaO_2 proporciona frecuentemente información suficiente sobre los patrones respiratorios de los pacientes, y es utilizada en numerosos estudios con el propósito de determinar la existencia o no de SAOS. Otro de los registros más frecuentemente utilizados en la detección de desórdenes respiratorios durante el sueño es el electrocardiograma, del que es posible extraer varias características, entre las que se encuentra la frecuencia cardiaca.

La disponibilidad de unidades del sueño especializadas con equipos de PSG es bastante limitada. Los escasos centros existentes se están además viendo desbordados debido al creciente interés hacia la enfermedad por parte de la población. Todos estos inconvenientes proporcionan un valor añadido al desarrollo de una herramienta de diagnóstico que permita reducir las limitaciones del análisis convencional.

2. Objetivos

El desarrollo de este proyecto fin de carrera pretende evaluar la validez diagnóstica de las señales de saturación de oxígeno en sangre y de frecuencia cardiaca procedentes de la oximetría nocturna, así como de diversos métodos matemáticos lineales y no lineales, a la hora de diferenciar entre enfermos de SAOS y sujetos de control. Para ello se han planteado los siguientes objetivos:

- Programación mediante Matlab© de técnicas lineales de análisis frecuencial, Densidad Espectral de Potencia (*Power Spectral Density, PSD*) y Transformada Corta de Fourier (*Short Time Fourier Transform, STFT*), aplicadas en una banda de frecuencias a determinar por el usuario, típicamente la banda de interés de la enfermedad (0.008-0.04 Hz).
- Programación mediante Matlab© de técnicas de procesado no lineales, Entropía Aproximada (*Approximate Entropy, ApEn*), Medida de la Tendencia Central (*Central Tendency Measure, CTM*) y Complejidad LZ (*Lempel–Ziv complexity, LZ complexity*), pudiendo ser aplicadas tanto a los registros completos como a tramas de longitud variable a seleccionar por el usuario.
- Programación mediante Matlab© del método de cálculo de los parámetros estadísticos a extraer de las diferentes pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad y precisión para diferentes umbrales, creación a partir de ellos de las curvas ROC, y determinación del umbral óptimo en base a estas curvas.
- Búsqueda de la configuración óptima para cada método matemático en base a las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y al test de Student.
- Implementación de una herramienta *software* que integre en un único interfaz la carga de registros biomédicos, la configuración de los métodos de procesado, el cálculo de los parámetros estadísticos y la visualización y almacenamiento de los resultados para su posterior estudio.

3. Desarrollo

Este proyecto fin de carrera está destinado al estudio de la enfermedad del SAOS y de técnicas de procesado que proporcionen una herramienta eficaz de ayuda al diagnóstico. La base del mismo consiste en que los episodios de apnea e hipopnea que sufren los enfermos de SAOS producen unos cambios en las características de las señales de SaO₂ y de frecuencia cardiaca procedentes de la oximetría nocturna, que podrían diferenciarlos de los sujetos sanos. Para ello, se extraen diferentes características de estos registros y se evalúa en qué medida es posible diferenciar entre enfermos de SAOS y sujetos de control a partir de ellas.

Uno de los aspectos claves en la calidad de los resultados finales es la correcta selección de los métodos de procesado aplicados a los registros. La intención inicial del proyecto fue en un primer momento el análisis lineal, concretamente el estudio en frecuencia, motivado principalmente por las investigaciones realizadas por el Doctor Carlos Zamarrón sobre los registros de SaO₂ y frecuencia cardiaca. De hecho, los registros con los que se ha trabajado en este proyecto fueron realizados en el hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, de cuya Unidad de Neumología es componente D. Carlos Zamarrón. Los resultados obtenidos en sus investigaciones aplicando la Transformada de Fourier (*Fourier Transform, FT*) eran bastante

prometedores, por lo que se decidió aplicar este análisis clásico para el cálculo de la PSD sobre estos registros, y extraer de ella parámetros que nos permitieran caracterizar la enfermedad del SAOS. Además, se decidió ampliar el análisis en frecuencia a la utilización de la STFT, para tratar de estudiar la estacionariedad de las características espectrales de las señales.

Posteriormente, y debido a las especiales características de las señales de oximetría, se optó por incluir en el estudio una serie de técnicas de análisis no lineal derivadas de la teoría del caos. Éstas fueron la entropía aproximada, que proporciona una medida de la regularidad de la señal, la medida de la tendencia central, que mide la variabilidad de los registros a partir de los diagramas de diferencias de segundo orden, y la complejidad LZ, que proporciona una medida de la complejidad de series espacio-temporales. La aplicación de estos métodos no lineales orientados al diagnóstico del SAOS representaba una línea de trabajo totalmente novedosa, pues no existía documentación al respecto.

Cada uno de los métodos indicados es aplicado sobre dos poblaciones conocidas de enfermos de SAOS y de sujetos de control. A los resultados obtenidos para ambas poblaciones, se les aplica una serie de medidas estadísticas para la evaluación de la calidad diagnóstica de cada método de procesado. Estas técnicas son el Test de Student y el cálculo de la sensibilidad, especificidad y precisión, a partir de las cuales es posible representar la curva *ROC (Receiver Operating Characteristic)*. Este tipo de curvas permiten determinar un umbral de decisión óptimo en base al que realizar un diagnóstico.

Estos modelos matemáticos han sido implementados e integrados en una única herramienta, que permite configurar métodos de ayuda al diagnóstico del SAOS en base a dos poblaciones conocidas de sujetos de control y enfermos de SAOS, aplicar estos métodos de diagnóstico a nuevos registros no clasificados, o simplemente aplicar las técnicas de procesado para estudiar el comportamiento de los algoritmos sobre diferentes tipos de registros. Además permite la comparación entre las diferentes técnicas de diagnóstico mediante la superposición de las curvas ROC.

La posibilidad de configuración de método diagnóstico es, de todas las opciones proporcionadas, la más importante. Cada método proporciona un umbral de decisión que permite establecer un diagnóstico posterior. Estos umbrales se obtienen a partir del análisis de curvas ROC. De estas curvas es posible extraer además una serie de parámetros estadísticos como la sensibilidad, la especificidad y la precisión, que nos proporcionan una forma de evaluar la validez diagnóstica de cada método, es decir, en que medida es razonable aceptar como válido el diagnóstico proporcionado. Con este mismo propósito también se aplica el test de Student, para evaluar el grado de diferenciación entre ambas poblaciones, así como gráficos de cajas o *Boxplots*, que muestran de forma rápida y visual algunos parámetros estadísticos básicos de ambos grupos.

La programación de los diferentes algoritmos matemáticos, y el diseño e implementación de la interfaz de usuario que los integra, se ha llevado a cabo mediante la herramienta Matlab©. La Figura 1 recoge el estado de la aplicación en una de las múltiples configuraciones tras el procesado de los datos introducidos por el usuario.

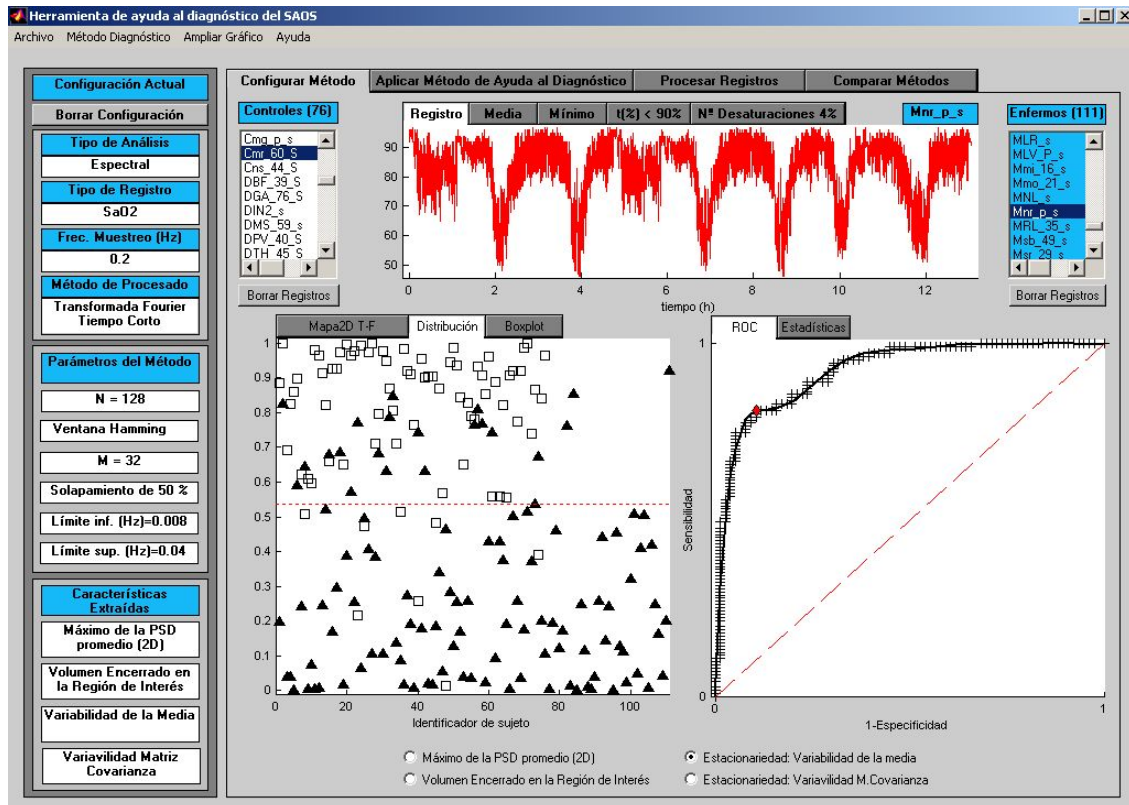


Figura 1. Aspecto del espacio de trabajo tras el procesado de datos.

4. Conclusiones

Los aspectos más influyentes sobre la validez y calidad de los resultados obtenidos en este proyecto han sido agrupados en tres categorías: tipo de registros utilizados, métodos de procesado seleccionados y poblaciones de enfermos y sujetos de control.

4.1. Registros

Los resultados arrojados por el presente estudio han demostrado el acierto en la elección de este tipo de registros. Se ha evaluado la calidad diagnóstica mediante una serie de parámetros estadísticos, que han permitido calificar a la saturación de oxígeno en sangre como un muy buen indicador diagnóstico. Todos los métodos aplicados sobre la SaO₂ han arrojado valores de precisión por encima del 80%. El mejor de los resultados obtenidos correspondió a la medida de la variabilidad mediante el CTM aplicado sobre tramas de 200 muestras, con el que se alcanzó una precisión diagnóstica del 87.2%. La utilización de la frecuencia cardiaca provocó sin embargo un descenso de la calidad de los resultados. Comparando método a método, el descenso en cuanto a precisión diagnóstica ha oscilado entre 15 y 20 unidades porcentuales. La mayoría de los métodos han arrojado resultados en torno al 70%, llegando en algunos casos a estar por debajo de este límite. En el mejor de los casos se ha alcanzado una precisión del 73.8%, conseguido mediante la entropía aproximada. Esta pérdida de precisión detectada está en la línea de estudios similares, que también arrojan resultados por debajo del 80%.

Aunque en principio se podría pensar que los efectos de las apneas típicas del SAOS se manifestarían por igual sobre ambos tipos de registros, los resultados demuestran que esto no es así. Los ceses respiratorios condicionan de forma directa la cantidad de oxígeno que entra en el organismo, que en condiciones normales permanece prácticamente constante y no presenta grandes variaciones de unos individuos a otros. Sin embargo, el aumento de la frecuencia cardíaca resultado de la acción del organismo, que trata de romper el bloqueo del flujo aéreo, depende del estado del paciente y además varía en mayor medida de unos individuos a otros y con la edad. Esto se traduce en una mayor variabilidad de los registros de frecuencia cardíaca, lo que dificulta la discriminación entre los enfermos de SAOS y los sujetos de control.

4.2. Métodos de procesado

Los resultados arrojados por las características extraídas de la PSD y de la STFT demuestran que la elección de este tipo de técnicas ha sido adecuada. La repetición periódica de los eventos de apnea provoca alteraciones también periódicas sobre los registros de SaO₂ y frecuencia cardíaca, que se manifiestan mediante una mayor densidad de potencia en la banda de frecuencias 0.008–0.04 Hz del espectro de potencia.

La estimación de la PSD mediante las muestras de la DFT (*Discrete Fourier Transform*) ha proporcionado buenos resultados tanto para los registros de saturación como para los de frecuencia cardíaca, siempre teniendo presente la diferencia en cuanto a precisión diagnóstica de ambos tipos de registros. Estos resultados han demostrado que la no estacionariedad de los registros biomédicos no ha supuesto ningún problema en el contexto de la enfermedad del SAOS. Tanto los registros de SaO₂ como los de frecuencia cardíaca son señales de variación lenta, en las que no se manifiestan transitorios que requieran grandes resoluciones en tiempo y en frecuencia simultáneamente. El registro de este tipo de señales se realiza además en situaciones controladas, en las que los sujetos se encuentran durmiendo y su estado no se ve afectado por otras causas que no sean las de la enfermedad.

En cuanto a la construcción de espectrogramas en base al cálculo de la STFT, las características extraídas se comportan de forma desigual y su comportamiento cambia con el tipo de registro. Al ser aplicadas sobre los registros de saturación, los resultados de las diferentes características son bastante similares y mejoran cualquiera de los conseguidos mediante la PSD. Esto demuestra que la estacionariedad inherente a los registros de saturación de oxígeno en los individuos sanos se ve modificada de forma acusada por el efecto de la enfermedad, lo que facilita la discriminación entre ambos grupos de población. Por otro lado, al aplicar esta técnica sobre los registros de frecuencia cardíaca las características extraídas de la STFT se comportan de forma diferente. La mayor variabilidad de los registros de frecuencia cardíaca dificulta la discriminación entre enfermos de SAOS y sujetos de control mediante la utilización de técnicas cuantitativas de medida de volúmenes o máximos. Sin embargo, las medidas basadas en la estimación de la estacionariedad de los registros mediante medidas de variabilidad se adaptan mejor a las características cambiantes de este tipo de registros.

El análisis espectral ha permitido además diferenciar la información contenida a lo largo de los registros. Las señales procedentes de la oximetría nocturna son registros de larga duración, que alternan tramos de validez diagnóstica con otros tramos en los

que no existe diferencia entre los sujetos enfermos y los sanos. La información de los extremos de los registros no es significativa en cuanto a la identificación del SAOS. La actividad más importante se produce en las horas centrales del sueño. Es decir, que tanto las primeras como las últimas horas de registro corresponderían a estados en los que los sujetos se están preparando y todavía permanecen despiertos o acaban de despertar.

En cuanto a las técnicas no lineales, éstas han arrojado los mejores resultados para los dos tipos de registros utilizados, lo que no deja lugar a dudas sobre su adecuada elección. La naturaleza de la enfermedad del SAOS y de los registros empleados es la clave para su explicación. Los registros de frecuencia cardiaca y en mayor medida los de saturación de oxígeno en sangre, tienden a permanecer estables dentro de unos límites en los sujetos sanos y en situaciones de reposo como es el sueño. Los eventos de apnea característicos de la enfermedad del SAOS alteran esta estabilidad, por lo que las medidas de la regularidad, variabilidad y complejidad discriminan perfectamente entre sujetos enfermos y sanos. En el caso de las técnicas de análisis espectral, el aumento de potencia en la banda de frecuencias de interés se produce debido al carácter periódico de las apneas. Sin embargo, esta periodicidad no es algo estricto y los límites de esta banda no están definidos de forma estándar, mientras que los simples cambios generados por las apneas, se produzcan donde se produzcan, se identifican mejor mediante estas medidas de la variabilidad.

La Entropía Aproximada y el *CTM* se comportan de forma similar, arrojando precisiones que se diferencian en apenas una unidad porcentual. Mientras que la Entropía proporciona los mejores resultados para la frecuencia cardiaca, el *CTM* lo hace para la saturación, aunque por la similitud que presentan ambas técnicas de esto no se deduce que la primera se adapte mejor a los registros de frecuencia cardiaca y la segunda a la saturación de oxígeno. La medida de la complejidad mediante el algoritmo de Lempel–Ziv es, dentro de las técnicas no lineales, la que peores resultados proporciona, con una pérdida de precisión de unas cinco unidades porcentuales respecto a la Entropía Aproximada o el *CTM*. Esto se debe a que los parámetros seleccionados en las pruebas realizadas con la herramienta *software* para estos dos métodos se pueden considerar óptimos, mientras que en el estudio teórico de la complejidad LZ no se identificó ninguna configuración recomendable. Una selección diferente del umbral de conversión binaria, la modificación del tamaño de las tramas o la utilización de varios símbolos en lugar de solamente el 0 y el 1 podrían mejorar los resultados obtenidos.

4.3. Poblaciones de enfermos de SAOS y sujetos de control

La adecuada selección del tipo de procesado realizado o la naturaleza de los registros seleccionados ha determinado la calidad de los resultados obtenidos con cada uno de ellos. Sin embargo, la verdadera validez y generalización de los resultados viene determinada por la metodología de registro de las señales utilizadas y por la formación de las poblaciones de enfermos y sujetos de control. Por muy buenos que sean los resultados obtenidos, este tipo de estudios no podrían ser comparados con el resto si las condiciones iniciales del estudio no son las correctas. Los principales inconvenientes suelen ser el número de sujetos que forman las poblaciones bajo estudio, el grado de enfermedad de los sujetos enfermos, el grado de salud de los sujetos de control, los términos en los que se define la enfermedad y los parámetros estadísticos utilizados para presentar los resultados.

5. Originalidad

El Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) ha sido una enfermedad infravalorada e infradiagnosticada durante mucho tiempo. Sin embargo, los últimos años, y especialmente esta última década, ha visto surgir un gran interés en torno a la misma. Este interés creciente se apoya principalmente en una mayor investigación por parte de los especialistas, principalmente en cuanto a las técnicas de diagnóstico se refiere. El método de diagnóstico estándar, la polisomnografía (PSG), es una técnica compleja, con unos costes asociados elevados, e incómoda tanto para el paciente como para el personal supervisor. Es por ello, que la demanda de nuevas técnicas alternativas a la PSG se hayan visto reforzadas en los últimos años. Este esfuerzo investigador ha contribuido además a que la población conozca en mucha mayor medida la enfermedad y sus consecuencias. Este mayor conocimiento ha generado una avalancha de peticiones de estudios del sueño y las unidades del sueño se han visto desbordadas, poniendo de manifiesto la escasez de medios.

Como se ha comentado anteriormente, el mayor problema de la enfermedad del SAOS radica en la complejidad del diagnóstico. Con un diagnóstico acertado y un tratamiento adecuado, los beneficios sobre la calidad de vida del paciente son enormes. En los últimos tiempos se ha extendido, con bastante aceptación tanto por parte de los especialistas como de los pacientes, el uso de dispositivos portátiles que facilitan todo el proceso de diagnóstico, simplificándolo al máximo y llevándolo además al domicilio del propio paciente. La validez diagnóstica de estos dispositivos portátiles, denominados oxímetros, ha sido ampliamente estudiada en los últimos tiempos. Prueba de ello es la numerosa bibliografía publicada al respecto en las más importantes revistas de la especialidad.

El desarrollo de este proyecto fin de carrera trata de profundizar en un tema de actualidad y de aportar nuevas ideas como respuesta a la patente necesidad de nuevas técnicas diagnósticas. Nuestro trabajo se ha visto reforzado a través de la colaboración con dos especialistas en la materia, el doctor Carlos Zamarrón Sanz y Félix del Campo Matías, ambos neumólogos del Hospital Universitario de Santiago de Compostela y del Hospital del Río Hortega, respectivamente. El primero de ellos, poseedor de diversas publicaciones sobre la validez diagnóstica de las señales de oximetría en el SAOS, nos proporcionó los registros necesarios para poder realizar nuestra investigación, consistentes en 187 registros de oximetría nocturna (111 enfermos de SAOS y 76 sujetos de control). Fruto de esta colaboración inicial, y ante la actualidad del tema, nos pusimos en contacto con uno de los neumólogos del Hospital del Río Hortega de Valladolid. Fruto de estos contactos iniciales surgió la participación en tres congresos nacionales y el desarrollo de dos proyectos de investigación financiados, en los que todavía seguimos inmersos. Una vez presentado el proyecto, fue posible además presentar dos nuevas contribuciones en congresos, uno nacional y otro internacional, siendo ambos los más importantes de la especialidad en ingeniería biomédica. Los detalles de todos ellos se incluyen al final de este apartado.

Como indicación de la actualidad y originalidad del tema, también cabría indicar la creación de una nueva base de datos de registros de oximetría realizada por el doctor Félix del Campo mediante un nuevo oxímetro adquirido para tal efecto por la unidad de Neumología del Hospital Río Hortega de Valladolid. Esta nueva base de datos, todavía

en desarrollo, tiene como finalidad mantener la investigación sobre la enfermedad y poder emplear para ello sujetos remitidos a la unidad del sueño de nuestra región.

La contribución más importante, clara muestra de la originalidad del tema desarrollado en este proyecto fin de carrera, viene apoyada por las publicaciones generadas en varias revistas internacionales. Todas ellas se centraron en la presentación de los resultados correspondientes a la aplicación de los métodos no lineales (entropía aproximada, medida de la tendencia central y complejidad de Lempel–Ziv) sobre los registros de saturación de oxígeno en sangre o la frecuencia cardíaca procedentes de la oximetría nocturna. Esta línea de investigación representaba la parte más innovadora del proyecto fin de carrera, pues no existían publicaciones ni estudios previos al respecto. Además de la originalidad, la calidad de la investigación y los resultados obtenidos posibilitaron su publicación. Estos trabajos representaron las primeras publicaciones sobre la aplicación de métodos no lineales derivados de la teoría del caos al estudio de las señales de oximetría orientadas a la ayuda al diagnóstico del SAOS.

A continuación se detallan todas las publicaciones generadas con la realización del proyecto fin de carrera:

Proyectos de Investigación

TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio de la función cognitiva en pacientes con síndrome de apnea del sueño valorada mediante el test de generación de ritmos aleatorios y su respuesta al tratamiento con ventilación nasal nocturna.

ENTIDAD FINANCIADORA: Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR).

ENTIDADES PARTICIPANTES: Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) – E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid.

DURACIÓN: desde 1/06/2005 hasta 30/05/2006.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Félix del Campo.

OBJETIVOS: Valorar las alteraciones de la función motora en los pacientes con síndrome de la apnea del sueño (SAS) con respecto a los sujetos sanos mediante el test de generación de ritmos aleatorios, así como determinar los cambios en la función motora en los pacientes con SAS tratados al menos durante 3 meses con ventilación nasal nocturna con CPAP con respecto al estado previo al inicio del tratamiento.

TÍTULO DEL PROYECTO: Utilidad de una red neuronal y del análisis no lineal de las señales poligráficas respiratorias en el diagnóstico domiciliario del síndrome de apnea del sueño.

ENTIDAD FINANCIADORA: Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR).

ENTIDADES PARTICIPANTES: Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) – E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid.

DURACIÓN: desde 1/06/2005 hasta 30/05/2006.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Félix del Campo.

OBJETIVOS: Desarrollo y validación de un modelo de predicción del SAS basado en una red neuronal derivada de técnicas de análisis no lineal procedentes de la teoría del caos aplicadas sobre señales de flujo aéreo, saturación de oxihemoglobina y frecuencia de pulso registradas ambulatoriamente en el domicilio del paciente.

Congresos Nacionales

D. Álvarez, R. Hornero, D. Abásolo, F. del Campo, C. Zamarrón. “Aplicación de la medida de la tendencia central en los registros de oximetría nocturna para la ayuda en el diagnóstico de la

apnea obstructiva del sueño”, Libro de Actas del XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2005), pp. 339 – 342, ISBN: 84-7402-325-4, Madrid, Noviembre 2005.

F. del Campo, C. Zamarrón, R. Hornero, D. Abásolo y D. Álvarez, “Utilidad de la aplicación de la entropía aproximada a la saturación de oxígeno nocturna en el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño”, Archivos de Bronconeumología, vol. 41, Especial XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, pag.71, ISSN: 0300-2896, Valencia, Junio 2005.

F. del Campo, C. Zamarrón, R. Hornero, D. Abásolo, D. Álvarez y J. de Frutos, “Utilidad del análisis conjunto de la variabilidad de la saturación de oxihemoglobina y de la frecuencia de pulso en el diagnóstico del síndrome de apnea del sueño”, Libro de Ponencias y Comunicaciones del XXIV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria, pp. 135–136, Salamanca, Mayo 2005.

D. Abásolo, D. Álvarez, R. Hornero, F. del Campo, J. Poza y C. Zamarrón, “Análisis de la regularidad en las señales de saturación de oxígeno en sangre para la ayuda en el diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño”, Libro de Actas del XXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2004), pp. 155–158, ISBN: 84-688-9318-8, Santiago de Compostela, Noviembre 2004.

Congresos Internacionales

R. Hornero, D. Álvarez, D. Abásolo, C. Gómez, F. del Campo, C. Zamarrón, “Approximate Entropy from Overnight Pulse Oximetry for the Obstructive Sleep Apnea Syndrome”, Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai (EMBC '05), ISBN: 0-7803-8741-4, Shanghai, China, September 2005.

Revistas internacionales

D. Álvarez, R. Hornero, D. Abásolo, F. del Campo, C. Zamarrón, “Non-linear characteristics of blood oxygen saturation from nocturnal oximetry for obstructive sleep apnoea detection”, Physiological Measurement, Accepted: 21 February 2006.

C. Zamarrón, R. Hornero, F. del Campo, D. Abásolo, D. Álvarez, "Heart rate regularity analysis obtained from pulse oximetric recordings in the diagnosis of obstructive sleep apnea", Sleep and Breathing, Published online in SpringerLink: 1 February 2006.
DOI: 10.1007/s11325-005-0049-3, <http://www.springerlink.com/>

F. del Campo, R. Hornero, C. Zamarrón, D. Abásolo, D. Álvarez, "Oxygen Saturation Regularity Analysis in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea", Artificial Intelligence in Medicine, Article in press, Available online: 28 December 2005.
DOI: 10.1016/j.artmed.2005.10.005, <http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/aiim/>

R. Hornero, D. Álvarez, D. Abásolo, F. del Campo, C. Zamarrón, “Utility of approximate entropy from overnight pulse oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome”, IEEE Transactions on Biomedical Engineering. En proceso de revision.

6. Resultados

A continuación se recogen las configuraciones y parámetros estadísticos para cada uno de los métodos clasificados como óptimos de entre todas las pruebas realizadas a lo largo del proyecto fin de carrera, recogidas todas ellas en el capítulo 5 de la memoria adjunta.

Saturación de oxígeno en sangre

Las configuraciones que proporcionan los mejores resultados en términos de precisión diagnóstica para los métodos de análisis espectral y las estadísticas correspondientes se recogen en la Tabla 1.

	Media de la <i>PSD</i> en la región de interés Ventana Rectangular $N = 8192$	Volumen bajo la <i>STFT</i> en la región de interés Ventana Blackman $M = 128$ $N = 256$
media \pm SD controles	1.622 \pm 4.355	4.5770 \pm 11.8105
media \pm SD SAOS	23.842 \pm 33.789	53.268 \pm 70.9912
<i>p-valor</i>	4.76E-08	1.55E-08
<i>F</i> Snedecor	32.44	35.03
Sensibilidad	82.0	89.2
Especificidad	89.5	82.9
Precisión	85.0	86.6
Área <i>ROC</i>	0.93	0.93

Tabla 1. Configuraciones óptimas y resultados obtenidos mediante los métodos de análisis espectral aplicados sobre la saturación de oxígeno en sangre.

Los mejores resultados corresponden al Volumen estimado bajo el espectrograma obtenido aplicando la *STFT* con una ventana de Blackman de $M = 128$ muestras y haciendo DFTs de $N = 256$ puntos.

Las configuraciones que proporcionan los mejores resultados en términos de precisión diagnóstica para los métodos no lineales se recogen en la Tabla 2.

	<i>ApEn</i> $m = 1$ $r = 0.2$ SD, $N = 200$	<i>CTM</i> radio = 0.25 $N = 200$	Complejidad LZ umbral = mediana
media \pm SD controles	0.4791 \pm 0.2613	0.7123 \pm 0.1750	0.0165 \pm 0.0071
media \pm SD SAOS	1.0896 \pm 0.3083	0.3027 \pm 0.2041	0.0289 \pm 0.0080
<i>p-valor</i>	0	0	0
<i>F</i> Snedecor	199.68	203.50	119.05
Sensibilidad	89.2	90.1	86.5
Especificidad	82.9	82.9	77.6
Precisión	86.6	87.2	82.9
Área <i>ROC</i>	0.93	0.92	0.87

Tabla 2. Configuraciones óptimas y resultados obtenidos aplicando métodos no lineales sobre la saturación de oxígeno en sangre.

Los mejores resultados corresponden a la medida de la variabilidad mediante el *CTM* de radio 0.25 aplicado sobre registros divididos en tramas de 200 muestras.

Registros de frecuencia cardiaca

Las configuraciones que proporcionan los mejores resultados en términos de precisión diagnóstica para los métodos de análisis espectral y las estadísticas correspondientes se recogen en la Tabla 3.

	Área bajo la <i>PSD</i> en la región de interés Ventana Rectangular $N = 4096$	Variabilidad de la media de la <i>STFT</i> en la región de interés Ventana Rectangular $M = 256$ $N = 512$
media \pm SD controles	1.382 \pm 1.25	0.1373 \pm 0.1034
media \pm SD SAOS	0.534 \pm 0.270	0.0661 \pm 0.0831
<i>p</i> -valor	2.62E-08	5.15E-07
<i>F</i> Snedecor	33.81	27.08
Sensibilidad	69.4	70.3
Especificidad	72.4	75.0
Precisión	70.6	72.2
Área <i>ROC</i>	0.78	0.75

Tabla 3. Configuraciones óptimas y resultados obtenidos mediante los métodos de análisis espectral aplicados sobre la frecuencia cardiaca.

De las técnicas de análisis espectral empleadas, los mejores resultados corresponden a la variabilidad de la media de cada componente frecuencial de la *STFT* a lo largo del tiempo empleando una ventana Rectangular de $M = 256$ muestras y haciendo DFTs de $N = 512$ puntos.

Las configuraciones que proporcionan los mejores resultados en términos de precisión diagnóstica para los métodos no lineales se recogen en la Tabla 4.

	<i>ApEn</i> $m = 1$ $r = 0.15SD$ $N = 200$	<i>CTM</i> radio = 1.5 $N = 200$	Complejidad LZ umbral = mediana $N = 5040$
media \pm SD controles	1.2321 \pm 0.1976	0.6668 \pm 0.1684	0.3836 \pm 0.1150
media \pm SD SAOS	1.4204 \pm 0.2034	0.4497 \pm 0.2251	0.4747 \pm 0.1241
<i>p</i> -valor	2.22E-09	1.96e-011	9.26e-007
<i>F</i> Snedecor	39.58	51.11	25.79
Sensibilidad	68.5	69.4	60.4
Especificidad	81.6	77.6	77.6
Precisión	73.8	72.7	67.4
Área <i>ROC</i>	0.75	0.78	0.70

Tabla 4. Configuraciones óptimas y resultados obtenidos aplicando métodos no lineales sobre la frecuencia cardiaca.

De todos los métodos de análisis no lineal empleados, los mejores resultados corresponden a la medida de la irregularidad mediante la entropía aproximada empleando $m = 1$ y $r = 0.15SD$, aplicada sobre los registros divididos en tramas de 200 muestras.

Los resultados arrojados por el presente estudio han demostrado el acierto en la elección de este tipo de registros. Se ha evaluado la calidad diagnóstica mediante una serie de parámetros estadísticos, que han permitido calificar a la saturación de oxígeno

en sangre como un muy buen indicador diagnóstico. Todos los métodos aplicados sobre la SaO₂ han arrojado valores de precisión por encima del 80%.

Los resultados arrojados por las características extraídas de la PSD y de la STFT demuestran que la elección de este tipo de técnicas ha sido adecuada. La repetición periódica de los eventos de apnea provoca alteraciones también periódicas sobre los registros de SaO₂ y frecuencia cardiaca, que se manifiestan mediante una mayor densidad de potencia en la banda de frecuencias 0.008–0.04 Hz del espectro de potencia. Estos resultados han demostrado que la no estacionariedad de los registros biomédicos no ha supuesto ningún problema en el contexto de la enfermedad del SAOS.

En cuanto a las técnicas no lineales, éstas han arrojado los mejores resultados para los dos tipos de registros utilizados, lo que no deja lugar a dudas sobre su adecuada elección. La naturaleza de la enfermedad del SAOS y de los registros empleados es la clave para su explicación.

Un análisis en profundidad de estos resultados se realiza en el apartado 4 del presente documento. Las conclusiones extraídas reflejan en gran medida el trabajo realizado y la validez de estos resultados, y son, a mi entender, mucho más importantes que la simple exposición de los propios resultados en sí.

7. Aplicabilidad

El desarrollo de este proyecto fin de carrera se ha centrado en el estudio de la validez diagnóstica de los registros de oximetría nocturna. Los oxímetros empleados en este tipo de pruebas no sólo se limitan a realizar los registros, almacenar y presentar los datos, sino que realizan en muchos casos un pequeño procesado de las señales para presentar una serie de parámetros clásicos. Estos parámetros se centran casi exclusivamente en la señal de saturación de oxígeno en sangre. Son principalmente índices de desaturación de oxígeno (*Oxygen Desaturation Indexes, ODIs*) y porcentajes de tiempo con una saturación de oxígeno en sangre por debajo de un determinado umbral, generalmente del 90% (*CT90*). Aunque se toman también otras medidas como medias y mínimos que también son aplicables a la señal de frecuencia cardiaca, se ha demostrado que la variabilidad de este tipo de medidas es muy alta y que la precisión diagnóstica de las mismas es bastante baja. Los índices de desaturación de oxígeno proporcionan los mejores resultados en términos de precisión diagnóstica, pero presentan bastantes problemas, principalmente en la propia definición de desaturación, lo que hace que los resultados varíen mucho de unos estudios a otros.

Los métodos de procesado de señal estudiados en este proyecto fin de carrera son perfectamente integrables en los equipos de oximetría como una característica más extraída de los registros. Son aplicables tanto sobre la señal de saturación de oxígeno como sobre la de frecuencia cardiaca. Complementarían las medidas ya existentes, y ayudarían al especialista en la tarea de diagnóstico del SAOS.

Los métodos de análisis espectral están basados en la transformada de Fourier, por lo que su coste computacional es muy pequeño, permitiendo el análisis de la señal en tiempo real. Los métodos de análisis no lineal derivados de la teoría del caos tienen un coste computacional más elevado, siendo a pesar de ello perfectamente asumible,

teniendo en cuenta además el estado actual y la evolución de los equipos informáticos. En una de las publicaciones indicadas en el apartado 5, "Oxygen Saturation Regularity Analysis in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea" *Artificial Intelligence in Medicine*, se indicó la posible integración del método de la entropía aproximada en los equipos de oximetría. Destacaría también la medida de la tendencia central, por su simplicidad y pequeñísimo coste computacional. Este método proporciona un único valor para cada sujeto a partir de los diagramas de diferencias de segundo orden. Estos diagramas de dispersión dan una idea de la variabilidad de la señal, y son una herramienta gráfica que podría también ser utilizada por los especialistas, que de hecho ya han mostrado interés en los mismos.