

# Estudio de bandas espectrales de interés en la señal de flujo aéreo para ayudar en el diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño

G. C. Gutiérrez Tobal<sup>1</sup>, J. Gómez Pilar<sup>1</sup>, D. Álvarez González<sup>1</sup>, F. del Campo Matías<sup>2</sup>, R. Hornero Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, gguttob@gmail.com

<sup>2</sup> Servicio de Neumología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

## Resumen

*Este trabajo se centra en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño (SAHS) mediante el análisis de la señal de flujo aéreo (FA) obtenida con sonda de presión. Para ello se han definido tres bandas espectrales de interés por medio de test de significación estadística. Dichas bandas se han caracterizado a través de la extracción de parámetros espectrales. También se han relacionado con los eventos de apnea e hipopnea utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Posteriormente, se ha aplicado un algoritmo de selección de características paso a paso basado en regresión logística (SRL). Éste ha seleccionado automáticamente un parámetro espectral de cada banda definida. El modelo construido con dichos parámetros alcanzó 91.2% de precisión y 0.933 de área bajo la curva receiver-operating characteristics (AROC). Estos resultados sugieren que la información contenida en las tres bandas de interés es de utilidad en la ayuda al diagnóstico del SAHS.*

## 1. Introducción

El síndrome de la apnea hipopnea del sueño (SAHS) es una enfermedad caracterizada por la aparición de dos tipos de eventos respiratorios durante el sueño: apneas (cese total de la respiración) e hipopneas (reducción significativa de la respiración acompañada de desaturación de oxígeno en sangre) [1]. La prevalencia del SAHS en adultos de la sociedad occidental se estima entre un 1% y un 5% de la población masculina y un 2% de la población femenina [2]. Además, existe otro 5% de población que permanece sin diagnosticar [2]. Es por tanto una enfermedad infradiagnosticada que también se ha asociado con otras importantes afecciones [3], así como con accidentes de tráfico y laborales [4] [5].

La polisomnografía (PSG) nocturna es el estándar diagnóstico para detectar SAHS [3]. Es una prueba en la que se registran múltiples señales fisiológicas de los pacientes. Algunas de estas señales son: electrocardiograma (ECG), electroencefalograma (EEG), saturación de oxígeno en sangre (SpO<sub>2</sub>) y flujo aéreo (FA) [3]. A partir de estos registros, se calcula el índice de apnea hipopnea (IAH). Éste se utiliza tanto para diagnosticar la enfermedad como su severidad, y se calcula como la suma total de los eventos de apnea (índice de apnea, IA) e hipopnea (índice de hipopnea, IH) dividido entre las horas de sueño [1].

A pesar de su eficacia, la PSG es compleja técnicamente y costosa económicamente. Además, priva al paciente de su entorno de sueño habitual y necesita de posteriores inspecciones visuales de las señales registradas [3]. Estas limitaciones han llevado a la búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico. En el presente estudio se analiza la señal FA monocanal como posible alternativa.

La forma de onda del FA se ve directamente modificada por los eventos de apnea e hipopnea [1]. Por este motivo existen múltiples estudios que emplean esta señal para diagnosticar SAHS [6-10]. El objetivo de muchos de ellos es detectar eventos respiratorios y extraer un índice de alteraciones respiratorias (IAR) para usarlo de manera similar al IAH. Este trabajo, sin embargo, se centra en analizar la señal FA globalmente desde un punto de vista espectral. Este tipo de metodología ya ha sido empleada anteriormente con éxito [11]. De esta manera, el propósito del estudio es definir bandas espectrales de interés sobre la señal FA (sonda de presión), relacionarlas con los eventos de apnea e hipopnea y evaluar la capacidad diagnóstica de la información contenida en ellas. La hipótesis de partida es que dicha información puede ayudar en el diagnóstico del SAHS.

## 2. Sujetos y señales

En el presente estudio se han utilizado registros de FA procedentes de 57 sujetos (45 SAHS-positivo y 12 SAHS-negativo). Éstos se obtuvieron como parte de la PSG en la unidad del sueño del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Todos los sujetos eran sospechosos de padecer SAHS antes de someterse a ella, presentando síntomas comunes. Un IAH de 10 eventos por hora (e/h) fue establecido por los especialistas como umbral diagnóstico. Los eventos de apnea e hipopnea se registraron siguiendo las reglas de la academia americana de medicina del sueño (*American Academy of Sleep Medicine, AASM*). En la tabla 1 se muestran parámetros clínicos y demográficos de la población bajo estudio.

La PSG fue llevada a cabo con un polígrafo E-Series de Compumedics. La señal FA se obtuvo mediante una sonda de presión con una frecuencia de muestreo de 128 Hz. La metodología utilizada fue aprobada por la junta de

Características	Todos	SAHS <sup>+</sup>	SAHS <sup>-</sup>
Nº Sujetos	57	45	12
Edad (años)	51.3±16.3	54.0±15.8	41.5±14.8
Hombres (%)	71.9	75.5	58.3
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	30.3±6.7	30.5±6.8	29.2±6.5
T. de registro (h)	7.26±0.40	7.25±0.41	7.27±0.38
IAH (e/h)	39.3±31.7	48.2±29.9	6.1±2.5
IA (e/h)	21.2±27.9	26.4±29.3	1.9±1.5
IH (e/h)	18.1±13.2	21.8±13.3	4.2±1.6

\*IMC: índice de masa corporal

**Tabla 1.** Datos clínicos y demográficos de la población bajo estudio

revisión de estudios sobre pacientes del hospital y todos los sujetos dieron su consentimiento escrito.

### 3. Métodos

#### 3.1. Preprocesado y densidad espectral de potencia

Los valores registrados con la sonda de presión tienen una relación cuadrática con el FA [12]. Dicha relación fue linealizada, ayudando de esta forma a corregir la sobreestimación de apneas típica de estos sensores [12].

Posteriormente, se obtuvo la densidad espectral de potencia (DEP) mediante el método de Welch. Este método está indicado cuando se analizan señales no estacionarias [13]. Para estimar la DEP, cada registro fue dividido en ventanas de Hamming de  $2^{15}$  muestras. Se utilizó un solapamiento del 50% y una longitud de transformada discreta de Fourier de  $2^{16}$ . Finalmente, se normalizaron las DEP en función de la potencia máxima de cada una (DEP<sub>n</sub>).

#### 3.2. Determinación de bandas espectrales de interés

La obtención de las bandas espectrales de interés se llevó a cabo mediante test de significación estadística. Los valores de amplitud de cada componente frecuencial de las DEP<sub>n</sub> estimadas fueron sometidos al test de Mann-Whitney. Con este procedimiento se encontraron tres bandas espectrales cuyos *p*-valores se consideraron significativos (*p*<0.01). Además, en la banda de interés de frecuencias más bajas se encontraron diferencias significativas con *p* < 0.001. Así, las bandas espectrales de interés fueron definidas de la siguiente forma:

- BW<sub>1</sub>: 0.0176-0.0410 Hz (*p*<0.001)
- BW<sub>2</sub>: 0.457-0.490 Hz (*p*<0.01)
- BW<sub>3</sub>: 0.705-0.810 Hz (*p*<0.01)

#### 3.3. Extracción de parámetros espectrales

Una vez establecidas BW<sub>1</sub>-BW<sub>3</sub>, se extrajeron seis parámetros espectrales de cada una para caracterizarlas:

- Momentos estadísticos del primer al cuarto orden: media ( $M_{f1}$ ), desviación típica ( $M_{f2}$ ), skewness ( $M_{f3}$ ) y kurtosis ( $M_{f4}$ ).
- Amplitud de pico (AP): máximo de la DEP<sub>n</sub> en la banda de interés.
- Distancia de Wooters (DW) [14]: medida de desequilibrio con valores más altos cuando el espectro está condensado en una banda estrecha de frecuencias y valores más bajos cuando las componentes

espectrales se encuentran distribuidas. Se define de la siguiente manera:

$$DW = \arccos \left\{ \sum_{f_i=f_1}^{f_2} \sqrt{DEP_n(f_i)} \cdot \sqrt{1/N} \right\}, \quad (1)$$

dónde  $f_1$  y  $f_2$  son los límites de la banda donde se aplica y  $N$  el número de puntos en dicha banda.

#### 3.4. Regresión logística y selección de características

La regresión logística (RL) relaciona un conjunto de variables continuas de entrada (parámetros espectrales) con una variable dependiente de salida binaria ("0" SAHS-negativo, "1" SAHS-positivo) a través de [15]:

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta^T x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta^T x}}, \quad (2)$$

dónde  $\pi(x)$  (entre 0 y 1) se puede interpretar como la probabilidad de pertenencia al grupo SAHS-positivo.  $\beta_0$  es una constante y  $\beta$  es un vector con coeficientes para cada variable de entrada incluida en la matriz  $x$  [15].

El método RL puede verse sobre-entrenado si se aumenta en exceso la dimensionalidad del espacio de variables de entrada. Para evitar esto, así como el uso de variables con información redundante, se aplicó un método automático de selección de características paso a paso basado en RL (SRL) [15]. SRL realiza una selección hacia delante de variables relevantes, seguida de la eliminación hacia atrás de variables redundantes en cada paso del algoritmo. La relevancia y la redundancia se miden en función del *p*-valor de la razón de verosimilitud [15].

#### 3.5. Análisis estadístico

El coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ) se empleó para buscar relaciones entre los parámetros procedentes de BW<sub>1</sub>-BW<sub>3</sub> y los índices IAH, IA e IH. La evaluación de la capacidad diagnóstica de dichos parámetros y del modelo RL se hizo en términos de sensibilidad (*S*), especificidad (*E*), precisión (*P*) y área bajo la curva *receiver-operating characteristics* (AROC). Se utilizó validación cruzada dejando uno fuera para asegurar la generalización de los resultados.

### 4. Resultados

#### 4.1. Relación de BW<sub>1</sub>-BW<sub>3</sub> con apneas e hipopneas

La tabla 2 recoge los valores de  $\rho$  entre los parámetros extraídos de las tres bandas de interés y los índices IAH, IA e IH. Para aquellos casos en los que la correlación es estadísticamente significativa, la tendencia en BW<sub>1</sub> es distinta a la de BW<sub>2</sub> y BW<sub>3</sub>. En BW<sub>1</sub> hay mayor correlación con las apneas y en BW<sub>2</sub>-BW<sub>3</sub> dicha correlación es mayor con las hipopneas.

#### 4.2. Rendimiento diagnóstico de los parámetros espectrales

En la tabla 3 se resume el rendimiento diagnóstico de los parámetros extraídos de las bandas de interés (con validación cruzada dejando uno fuera). La *P* y AROC más

alta se alcanzan en la banda  $BW_1$  (84.2 % y 0.905 respectivamente). En  $BW_2$  y en  $BW_3$  hay al menos una característica que alcanza 0.800  $AROC$  y 75%  $P$ .

### 4.3. Rendimiento diagnóstico de SRL

Como se ha comentado, la salida del modelo RL es una probabilidad que varía entre 0 y 1. Un umbral de diferenciación de poblaciones habitual es 0.5. No obstante, RL es sensible a poblaciones desbalanceadas, sesgando los resultados hacia la población más grande [15]. Por este motivo se ha evaluado el umbral de decisión en varios puntos de interés, marcados en la figura 1: (a) umbral estándar, (b) umbral de precisión máxima, (c), umbral balanceado (menor diferencia entre sensibilidad y especificidad) y (d) umbral de prevalencia (porcentaje de sujetos SAHS-positivo).

En la tabla 4 puede verse el rendimiento diagnóstico (validación cruzada dejando uno fuera) del modelo RL tras aplicar SRL. De las 18 características introducidas solamente 3 fueron seleccionadas:  $DW^1$ ,  $M_{f1}^2$ ,  $M_{f1}^3$ . Es decir, el método automático escogió una característica de cada banda de interés. El modelo RL supera el  $AROC$  de todas las características espectrales (0.933). De la misma forma, también supera su precisión llegando a alcanzar un máximo de 91.2%. Destaca que el umbral balanceado y el umbral de prevalencia obtienen resultados similares.

## 5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha evaluado si la información procedente de bandas espectrales de interés de la señal FA resulta de utilidad en el diagnóstico del SAHS. Se empleó el test de Mann-Whitney para hallar diferencias en la  $DEP_n$  de las poblaciones. Estas diferencias se usaron para definir 3 bandas de interés:  $BW_1$  (0.0176-0.041 Hz),  $BW_2$  (0.457-0.490 Hz) y  $BW_3$  (0.705-0.810 Hz). La respiración normal en reposo se sitúa en torno a los 0.25 Hz [16]. Además, los eventos apnéicos duran 10 segundos o más y por tanto deben modificar el espectro por debajo de 0.1

Hz. Así,  $BW_1$  es coherente con la patofisiología de apneas e hipopneas. Por otro lado,  $BW_2$  y  $BW_3$  se encuentran por encima de la banda de respiración normal. En estudios previos se han observado indicios de un aumento de frecuencia respiratoria durante las hipopneas [11]. Por tanto, los eventos de hipopnea podrían ser una causa para la aparición de diferencias en las bandas  $BW_2$  y  $BW_3$ . Esta idea coincide con el análisis de correlación realizado sobre los parámetros obtenidos de  $BW_1$ - $BW_3$ . Mientras que  $\rho$  es mayor entre los parámetros de  $BW_1$  y los eventos de apnea, los parámetros de  $BW_2$ - $BW_3$  están más correlados con las hipopneas. También se comprobó que los parámetros de  $BW_1$  están más correlados con el IAH que los de  $BW_2$ - $BW_3$ . Esto coincide con los resultados de la evaluación diagnóstica de los parámetros espectrales, en la que aquellos procedentes de  $BW_1$  mejoran el rendimiento de los obtenidos de  $BW_2$  y  $BW_3$ .

El método SRL seleccionó automáticamente un parámetro de cada banda de interés, mostrando la relevancia de la información contenida en las tres bandas definidas. El modelo RL construido con dichos parámetros alcanzó precisiones diagnósticas y  $AROC$  (0.933) superiores a los parámetros individuales. Para evitar el sesgo de poblaciones desbalanceadas, se varió el umbral de decisión RL. La precisión máxima (91.2%) se obtuvo en la franja de umbrales 0.53 a 0.68, consiguiéndose mejor balance sensibilidad/especificidad que con el umbral estándar (0.50). También se aplicó el umbral con el cual se obtiene la mejor relación sensibilidad/especificidad, llegando a una precisión de 87.7%. Con este umbral se alcanzaría la mayor precisión en el caso de que las poblaciones tuvieran el mismo número de sujetos. Por último, se empleó como umbral la prevalencia de sujetos SAHS-positivo en la población del estudio (79%). Los resultados obtenidos fueron similares al caso balanceado.

Existen estudios recientes sobre el SAHS que analizan la señal FA procedente de sonda de presión [6-10]. El

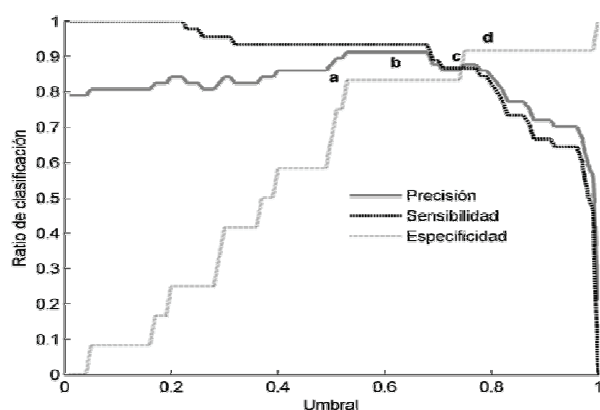
Caract.	$BW_1$			$BW_2$			$BW_3$		
	IAH	IA	IH	IAH	IA	IH	IAH	IA	IH
$AP$	<b>0.617</b>	<b>0.640</b>	0.240	0.240	0.129	0.311	0.255	0.099	<b>0.385</b>
$DW$	<b>0.533</b>	<b>0.507</b>	0.189	-0.261	-0.304	-0.146	-0.147	-0.186	-0.078
$M_{f1}$	<b>0.579</b>	<b>0.597</b>	0.231	0.343	0.239	<b>0.386</b>	0.317	0.166	<b>0.438</b>
$M_{f2}$	<b>0.618</b>	<b>0.624</b>	0.240	0.056	-0.045	0.145	-0.150	0.019	0.311
$M_{f3}$	0.288	0.255	0.264	-0.055	-0.070	0.085	-0.079	-0.157	-0.029
$M_{f4}$	-0.099	-0.001	-0.068	0.023	0.083	-0.089	-0.005	-0.081	0.060

En negrita, correlación estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ )

**Tabla 2.** Coeficiente de Spearman ( $\rho$ ) entre las características de las tres bandas de interés y los índices IAH, IA e IH

Caract.	$BW_1$				$BW_2$				$BW_3$			
	$S$ (%)	$E$ (%)	$P$ (%)	$AROC$	$S$ (%)	$E$ (%)	$P$ (%)	$AROC$	$S$ (%)	$E$ (%)	$P$ (%)	$AROC$
$AP$	71.1	83.3	73.7	0.905	66.7	66.7	66.7	0.739	77.8	66.7	75.4	0.710
$DW$	66.7	66.7	66.7	0.792	51.1	58.3	52.6	0.704	60.0	50.0	57.9	0.560
$M_{f1}$	86.7	75.0	84.2	0.898	80.0	66.7	77.2	0.825	84.4	66.7	80.7	0.815
$M_{f2}$	75.6	83.3	77.2	0.900	57.8	50.0	56.1	0.587	68.9	58.3	66.7	0.745
$M_{f3}$	60.0	66.7	61.4	0.589	62.2	66.7	63.2	0.710	57.8	58.3	57.9	0.529
$M_{f4}$	53.3	50.0	52.6	0.625	62.2	50.0	59.7	0.612	77.8	0.0	61.4	0.530

**Tabla 3.** Rendimiento diagnóstico de las características extraídas (validación cruzada dejando uno fuera)



**Figura 1.** S,E y P al variar el umbral de RL (tanto por uno)

Modelo SRL ( $DW^1$ , $M_{H1}^2$ , $M_{H1}^3$ )	S (%)	E (%)	P (%)	AROC
Umbral estándar (a) 0.50	93.3	66.7	87.7	0.933
Umbral de precisión máxima (b) [0.53-0.68]	93.3	83.3	91.2	0.933
Umbral balanceado (c) 0.75	86.7	91.7	87.7	0.933
Umbral de prevalencia (d) 0.79	84.4	91.7	86.0	0.933

**Tabla 4.** Rendimiento diagnóstico del modelo de regresión logística para diferentes umbrales de decisión (validación cruzada dejando uno fuera)

objetivo de estos estudios es detectar eventos respiratorios y estimar el IAR para diagnosticar la enfermedad. El número de sujetos utilizados en ellos varía entre 30 y 200, mientras que sus resultados de S, E y AROC se encuentran en los rangos 82%-97%, 62%-90% y 0.84-0.98, respectivamente. Realizando un análisis espectral global de la señal, los resultados obtenidos con el modelo RL de este estudio (tabla 4) se encuentran dentro de dichos rangos e incluso mejoran la especificidad (91.7%).

Este estudio cuenta con una serie de limitaciones a considerar. La población utilizada consta de 57 sujetos, siendo deseable aumentar este número para dar mayor generalidad a los resultados obtenidos. Además, está desbalanceada, habiendo un 79% de SAHS-positivo. Al calcular las bandas espectrales de interés, una variación en el *p*-valor umbral variaría también los límites de dichas bandas y, por tanto, los resultados del estudio. Finalmente, sólo se evalúan relaciones monótonas entre los parámetros espectrales y los índices IAH, IA e IH. Se podrían utilizar otros métodos para evaluar relaciones no monótonas, como la información mutua.

En resumen, se han definido y caracterizado tres bandas espectrales de interés. Una de ellas con correlación estadísticamente significativa con las apneas y las otras dos con las hipopneas. Se ha utilizado el método SRL, que ha mostrado la relevancia de la información contenida en las tres bandas. Además, con el modelo RL construido se han obtenido altas precisiones diagnósticas y AROC. Por tanto, los resultados alcanzados en este estudio sugieren que la información contenida en las bandas espectrales definidas resulta de utilidad en la ayuda al diagnóstico del SAHS.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto VA111A11-2 de la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León, el Proyecto Cero 2011 de la Fundación General CSIC, la Obra Social de la Caixa y el CSIC y por el proyecto TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER. Gonzalo C Gutiérrez es beneficiario de una ayuda PIRTU concedida por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Social Europeo.

## Referencias

- [1] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Manual, American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- [2] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, vol 165, 2002, pp 1217-1239.
- [3] Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Apnea. *Chest*, vol 132, 2007, pp 325-337.
- [4] Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing Motor-Vehicle Collisions, Costs, and Fatalities by Treating Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, vol 27, 2003, pp 453-58.
- [5] Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of Snoring and Daytime Sleepiness in Occupational Accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, vol 164, 2001, pp 2031-35.
- [6] De Almeida FR, Ayas NT, Ueda H, Hamilton P, Ryan FC, Lowe AA. Nasal pressure recordings to detect obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, vol 10, 2006, pp 62-69.
- [7] Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink™ for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med*, vol 3, 2007, pp 387-392.
- [8] Nakano H, Tanigawa T, Furukawa T, Nishima S. Automatic Detection of Sleep-disordered breathing from a single-channel airflow record. *Eur Respir J*, vol 29, 2007, pp 728-736.
- [9] Chen H, Lowe AA, Bai Y, Hamilton P, Fleetham JA, Almeida FR. Evaluation of a portable recording device (ApneaLink™) for case selection of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, vol 13, 2009, pp 213-19.
- [10] Rofail LM, Wong KKH, Unger G, Marks GB, Grunstein RR. The role of single-channel nasal airflow pressure transducer in the diagnosis of OSA in the sleep laboratory. *J Clin Sleep Med*, vol 6, sup 4, 2010, pp 349-356.
- [11] Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D, Marcos JV, del Campo F. Linear and nonlinear analysis of airflow recordings to help in sleep apnoea-hypopnoea syndrome diagnosis. *Physiol Meas*, vol 33, 2012, pp 1261-75.
- [12] BaHammam A. Comparison of Nasal Prong Pressure and Thermistor Measurements for Detecting Respiratory Events during Sleep. *Respiration*, vol 71, 2004, pp 385-390.
- [13] Welch PD. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoustics*, vol AU-15, 1967, pp 70-73.
- [14] Wootters WK. Statistical distance and Hilbert space. *Physical Review D*, vol 23, sup 2, 1981, pp 357-362.
- [15] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley and Sons, New York, 2000.
- [16] Farré R, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. "Accuracy of thermistors and thermocouples as flow-measuring devices for detecting hypopnoeas," *Eur Respir J*, vol 11, 1998, pp. 179-182.