

Extracción y selección de características de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco para la ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño

J. Gómez Pilar¹, G.C. Gutiérrez Tobal¹, D. Álvarez González¹, F. del Campo Matías², R. Hornero Sánchez¹

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, jgompil@gmail.com

² Servicio de Neumología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

Resumen

Con el objetivo de estudiar el efecto del síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) en la señal de variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) se ha analizado dicha señal procedente del electrocardiograma (ECG) de 120 sujetos, de los cuales 80 padecen la enfermedad. Para ello se ha construido un modelo de regresión logística (LR) con características espectrales seleccionadas de forma automática mediante introducción de variables paso a paso hacia delante. Estas características fueron obtenidas de la densidad espectral de potencia de los registros de HRV en una región de muy bajas frecuencias y de la aplicación de métodos no lineales. Los resultados obtenidos sugieren que existen diferencias significativas en distintos parámetros espectrales y no lineales entre los grupos de sujetos SAHS positivo y SAHS negativo. Se alcanzaron valores de sensibilidad, especificidad y precisión obtenidos mediante el modelo de regresión logística con validación cruzada dejando uno fuera del 92.5%, 72.5% y 85.8%, respectivamente. Estos resultados sugieren que la selección de características de la HRV y su posterior tratamiento de forma conjunta resultan de utilidad en la ayuda al diagnóstico del SAHS.

1. Introducción

La polisomnografía nocturna (PSG) está considerada hoy día como el método diagnóstico más fiable del síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) [1]. Pese a haber demostrado su eficacia, es un método complejo y caro, además de ser necesaria la presencia de personal sanitario durante la prueba y de alejar al paciente de su entorno habitual de sueño [1].

Diversos estudios encontraron cifras de prevalencia del SAHS en individuos adultos entre el 4% y el 6% en varones y en torno a un 2% en mujeres [2]. El SAHS se sitúa por tanto, junto con el insomnio, como el trastorno del sueño más frecuente [2]. El SAHS se ha relacionado con otras graves afecciones como hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto de corazón o hipersomnolencia diurna [3], provocando esta última un aumento del riesgo de accidentes de tráfico [4].

Durante la prueba de la PSG son adquiridas diversas señales. Entre ellas se encuentran el electrocardiograma (ECG), electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG), electrooculograma (EOG), flujo aéreo (FA), esfuerzo respiratorio, o saturación de oxígeno en sangre (SaO₂) [5]. Sin embargo, en los últimos años, debido a las

limitaciones de la PSG, han surgido métodos alternativos de diagnóstico. Estas alternativas se han centrado en métodos automáticos basados en un número reducido de señales biomédicas. Uno de ellos es el análisis de la señal de variabilidad del ritmo cardiaco (*Heart Rate Variability*, HRV) procedente del ECG.

Han sido desarrollados diversos estudios centrados en la HRV para la ayuda en el diagnóstico del SAHS [6, 7, 8]. La selección de características y la posterior construcción de un modelo de regresión logística (*Logistic Regression*, LR) también se han empleado con éxito en el estudio del SAHS utilizando características espectrales obtenidas del FA [9] o de la SaO₂ [10].

En el presente estudio se ha llevado a cabo un análisis espectral y no lineal de la señal de HRV. Para el análisis espectral se han extraído cuatro características: potencia relativa (*Pr*), amplitud de pico (*Ap*), entropía espectral (*Spectral Entropy*, *SE*) y frecuencia mediana (*FM*), de la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, *PSD*) sobre una banda de muy bajas frecuencias que mostraba diferencias significativas, [0.0198-0.0352] Hz. Para el análisis no lineal fueron extraídas dos características: la medida de la tendencia central (*Central Tendency Measure*, *CTM*) y la complejidad de Lempel-Ziv (*Lempel-Ziv Complexity*, *LZC*) aplicadas sobre la señal de HRV en el dominio del tiempo.

La hipótesis de partida fue que dichas características, espectrales y no lineales, contenían información complementaria que, estudiadas de forma conjunta, podrían ser de ayuda en el diagnóstico del SAHS. Es por ello que se construyó un modelo basado en LR previa selección de características de forma automática mediante introducción de variables paso a paso hacia delante (*Forward Stepwise Logistic Regression*, *FSLR*). Una vez construido el modelo se validó mediante validación cruzada dejando uno fuera.

2. Sujetos y señales

La población bajo estudio utilizada en este trabajo fue de 120 sujetos, de los cuales 80 eran SAHS positivo, es decir, padecían la enfermedad, y 40 eran SAHS negativo. Todos ellos presentaban sintomatología típica de padecimiento de SAHS.

Los registros de ECG fueron obtenidos en la unidad de sueño del Hospital del Río Hortega de Valladolid mediante un polígrafo Alice 5 de Philips Healthcare-Respironics como parte de la PSG realizada a los pacientes. La adquisición de dicha señal se realizó con una frecuencia de muestreo de 200 Hz.

La Tabla 1 muestra algunas de las características clínicas que definen ambos grupos como la edad, el sexo el índice de masa corporal (IMC) o el índice de apnea hipopnea (IAH) (media \pm desviación típica). Cabe destacar que los especialistas médicos han considerado como condición de diagnóstico positivo un IAH ≥ 10 eventos/hora.

La señal de HRV se obtuvo a partir de los registros de ECG anteriormente mencionados. Para ello, se utilizó un algoritmo de detección del complejo QRS [11]. Una vez construida la señal de HRV fueron eliminados los latidos fisiológicamente imposibles cuando no cumplían el siguiente criterio: $0.33 \text{ s} < \text{intervalo entre latidos} < 1.5 \text{ s}$ y que la máxima diferencia entre intervalos consecutivos fuera de 0.66 s [12]. Por último se interpoló la señal de HRV mediante una interpolación lineal a una frecuencia de 3.41 Hz . [12] y se le restó la media. En la Figura 1 se muestra un segmento de 200 segundos de dicha señal de uno de los sujetos bajo estudio. Este patrón de descensos recurrentes en la señal de HRV es característico de eventos de apnea [7].

3. Metodología

Las características extraídas de los registros de HRV pueden ser divididas en parámetros espectrales y parámetros no lineales. Para la obtención de todas ellas se procedió a segmentar la señal en intervalos de 100 segundos. Se procedió de esta forma ya que, durante un episodio de apnea, se producen variaciones cíclicas del ritmo cardíaco que suelen aparecer de forma periódica entre 25 y 100 segundos [13], de forma que segmentando la señal en tramas de 100 segundos de duración se asegura seleccionar íntegramente dichas variaciones.

Una vez segmentada la señal se procedió a la extracción de características en cada una de las tramas para, por último, promediar dichos valores y así obtener un valor característico para cada registro y parámetro.

3.1. Extracción de características

3.1.1. Parámetros en el dominio de la frecuencia

La estimación de la PSD se realizó previo cálculo de la Transformada de Fourier (TF) mediante el algoritmo de la transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT). De esta forma, se obtuvieron transformadas de 2^{15} muestras de longitud. En la Figura 2 se muestra una representación conjunta de las PSD promedio del grupo SAHS positivo y del grupo SAHS negativo.

Para llevar a cabo dicha representación se calculó la media de los valores de amplitud de la PSD de cada registro. La figura muestra, de forma cualitativa, cómo existe una región de muy bajas frecuencias en la cual la amplitud de la PSD del grupo SAHS positivo es superior a la del grupo SAHS negativo.

Características	Todos	SAHS ⁺	SAHS ⁻
Nº sujetos	120	80	40
Edad (años)	52.29 \pm 13.73	54.84 \pm 14.14	47.2 \pm 12.43
Hombre (%)	77.5	83.75	65
IMC (Kg/m ²)	29.68 \pm 12.28	30.68 \pm 11.31	27.67 \pm 14.23
IAH (e/h)	-	33.2 \pm 22.4	3.8 \pm 2.3

Tabla 1. Datos clínicos de la población bajo estudio

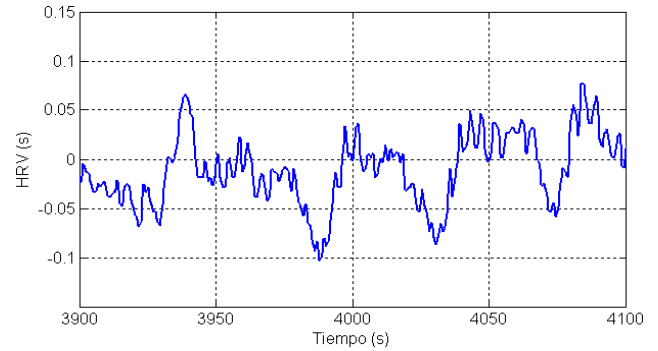


Figura 1. Segmento de 200 segundos de la señal de HRV interpolada a 3.41 Hz

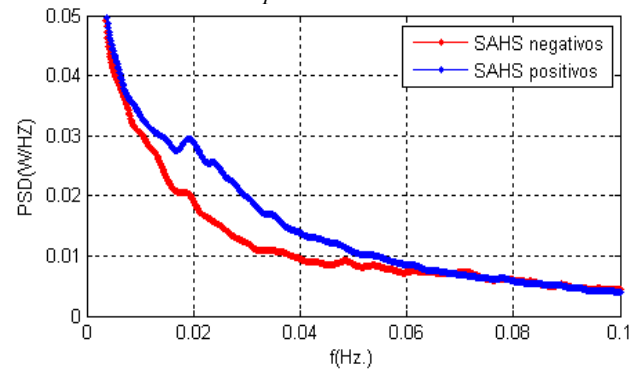


Figura 2. Representación conjunta de la PSD promedio de los grupos SAHS positivo y SAHS negativo

Para confirmar la existencia de diferencias significativas en la región de muy bajas frecuencias se realizó un estudio del p -valor. Éste se llevó a cabo mediante el test de Kruskal-Wallis ya que se comprobó que los datos no seguían una distribución normal. En la Figura 3 se representan los p -valores obtenidos frecuencia a frecuencia de la comparación de la PSD de los sujetos de ambos grupos. Se aprecia cómo existe una única región de muy bajas frecuencias comprendida en el rango de 0.0198 y 0.0352 Hz . que alcanza diferencias significativas (p -valor < 0.01).

Una vez delimitada la banda de interés y normalizada la PSD entre su área total se pasó a la obtención de las cuatro características espectrales, Ap , Pr , SE y FM .

Ap y Pr son medidas espectrales clásicas donde Ap es el máximo de la PSD en la región de interés y Pr el área bajo la curva en dicha región. Dichos parámetros pueden calcularse mediante las siguientes expresiones:

$$Ap = \max_{PSD} \{PSD(f)\}, \quad f(\text{Hz}) \in [0.0198 - 0.0352], \quad (1)$$

$$Pr = \sum_{f_i=f_1}^{f_N} PSD(f_i), \quad i=1, 2, \dots, N, \quad (2)$$

con f (Hz.) $\in [f_i, f_N]$, y $N \equiv n^\circ$ de puntos de la PSD en la región de interés.

Por su parte, SE es una medida de la irregularidad de una señal en el dominio de la frecuencia y es posible calcularla mediante la siguiente expresión:

$$SE = \frac{1}{\log N} \sum_f PSD(f) \cdot \log \frac{1}{PSD(f)}. \quad (3)$$

Por último, la FM es un índice usado para resumir de forma global el contenido de la PSD. Se define como la frecuencia a partir de la cual se acumula el 50% del área de la PSD. La definición matemática de la FM es:

$$\frac{1}{2} \sum_{f_1}^{f_2} P(f) = \sum_{f_1}^{FM} P(f). \quad (4)$$

3.1.2. Parámetros no lineales

Como forma de complementar la información obtenida de los parámetros espectrales se optó por realizar el cálculo de dos parámetros no lineales de la señal de HRV. Estos parámetros fueron la CTM y la LZC .

CTM es un parámetro que mide el grado de variabilidad de una serie temporal. Para calcularla se hace uso de diagramas de dispersión de las diferencias de segundo orden. Matemáticamente se define como [14]:

$$CTM = \frac{\sum_{i=1}^{i-2} \delta(d_i)}{N-2}, \quad (5)$$

$$\delta(i) = \begin{cases} 1 \rightarrow ((a_{i+2} - a_{i+1})^2 + (a_{i+1} - a_i)^2)^{1/2} < r \\ 0 \rightarrow \text{otro caso} \end{cases} \quad (6)$$

LZC es una medida no paramétrica de la complejidad de una señal unidimensional. Fue propuesta por Lempel y Ziv en 1976 [15]. LZC mide el número de patrones distintos que deben ser copiados para reproducir una secuencia dada. Cada vez que se encuentra un nuevo patrón se incrementa un contador de complejidad c . Por último se debe normalizar c para que éste no dependa de la longitud de la secuencia inicial:

$$LZC(n) = \frac{c(n)}{b(n)}, \quad (7)$$

$$b(n) = \lim_{n \rightarrow \infty} c(n) = \frac{n}{\log_2(n)}. \quad (8)$$

3.2. Selección de características (FSLR)

La selección de características se llevó a cabo mediante el algoritmo propuesto por Hosmer y Lemeshow basado en selección automática de características paso a paso hacia delante [16]. Este algoritmo incluye variables de forma secuencial en un modelo de LR cuando el p -valor de la razón de verosimilitud del modelo que incluye a dicha característica es menor que un cierto umbral de entrada α_E , y las excluye cuando es mayor que un cierto umbral de salida $\alpha_S > \alpha_E$.

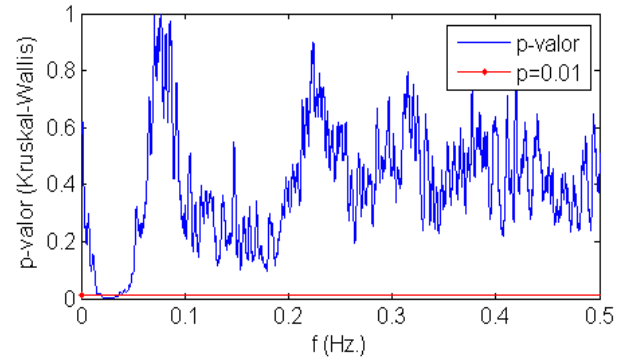


Figura 3. Representación del p -valor vs. frecuencia de la PSD. La línea continua en 0.01 representa el umbral de significación

3.3. Análisis estadístico

Debido a que las características obtenidas no presentaban una distribución normal se optó por utilizar el test de Kruskal-Wallis para realizar el cálculo del p -valor y evaluar así la existencia de diferencias significativas entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo. Se consideró un umbral de significación de p -valor < 0.01 .

La evaluación de las características extraídas se analizó en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), precisión (P) y el área bajo la curva *receiver operating characteristics* ($AROC$). La validación de resultados se llevó a cabo mediante validación cruzada dejando uno fuera.

4. Resultados

En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos de la evaluación diagnóstica de cada característica por separado. En ella se observa que todos los parámetros alcanzaron diferencias significativas entre ambos grupos. La precisión más elevada fue alcanzada por la Ap (80%) al igual que el $AROC$ (0.829).

La Tabla 3 muestra la capacidad diagnóstica del modelo de LR en cada paso del algoritmo de selección de características realizando validación cruzada dejando uno fuera. Finalmente las características seleccionadas fueron los cuatro parámetros espectrales y la LZC , dejando fuera del modelo la CTM . De esta forma se consiguió un valor de precisión diagnóstica de 85.8%.

5. Discusión y conclusiones

En el presente trabajo se ha construido un modelo de LR con características obtenidas de 120 señales de HRV. De las seis características obtenidas, cinco se seleccionaron automáticamente para formar parte del modelo de regresión. Las características espectrales fueron obtenidas en la banda de muy bajas frecuencias comprendida entre 0.0198 y 0.0352 Hz., en la cual se encontraron valores significativos inferiores a 0.01. Todas las características fueron extraídas de los registros de HRV segmentados en tramas de 100 segundos y posteriormente promediadas.

Los resultados aquí expuestos coinciden con los estudios previos que evaluaron la relación entre cambios en la HRV (taquicardias, bradicardias) y cambios fisiológicos debidos a la hipoxia periódica [6, 7, 8].

Características	p-valor	S (%)	E (%)	P (%)	AROC
Ap	< 0.01	78.8	82.5	80.0	0.829
Pr	< 0.01	77.5	72.5	75.8	0.772
FM	< 0.01	70.0	72.5	70.8	0.789
SE	< 0.01	70.0	75.0	71.7	0.772
CTM	< 0.01	60.0	55.0	58.3	0.600
LZC	< 0.01	65.0	75.0	68.3	0.696

Tabla 2. Evaluación diagnóstica de cada característica individual procedente de un análisis mediante curvas ROC

Características	p-valor	S (%)	E (%)	P (%)
SE	< 0.01	97.5	37.5	77.5
SE, Pr	< 0.01	92.5	60.0	81.7
SE, Pr, LZC	< 0.01	92.5	67.5	84.2
SE, Pr, LZC, FM	< 0.01	91.3	67.5	83.3
SE, Pr, LZC, FM, Ap	< 0.01	92.5	72.5	85.8

Tabla 3. Evaluación diagnóstica del modelo de regresión logística en orden de inclusión de características

La utilización de segmentos de 100 segundos así como la obtención de *p*-valores inferiores a 0.01 en la región de frecuencias interés también coinciden con anteriores estudios [7, 13]. En ellos se muestra cómo el comportamiento cíclico de la HRV durante eventos de apnea produce una elevación del espectro de potencia en la región de muy bajas frecuencias. Es por ello que el resultado del análisis resulta fisiológicamente coherente.

Se ha encontrado que la región con mayores diferencias significativas se haya entre 0.0198 y 0.0352 Hz., es decir, eventos con periodicidad entre 28.4 y 50.5 segundos.

Los mejores resultados se hallaron al introducir de forma automática en el modelo de regresión logística *Ap*, *Pr*, *SE*, *FM* y *LZC*, consiguiendo valores de precisión de 85.8%.

El estudio desarrollado posee ciertas limitaciones que es necesario señalar. En primer lugar, queda de manifiesto que sería conveniente ampliar tanto el número total de sujetos como el porcentaje de sujetos SAHS negativo analizados en el estudio. Asimismo, sería conveniente aumentar el número de características extraídas con el fin de comprobar si alguna más es seleccionada de forma automática y así entrar a formar parte del modelo de regresión logística mejorando los resultados obtenidos.

En conclusión, los resultados reportados en este estudio sugieren que el análisis de características espectrales junto con el análisis no lineal de la señal de HRV obtenida a partir del ECG tratados conjuntamente a través del FSLR, podría proporcionar información adicional y útil para ayudar a la detección del SAHS.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto VA111A11-2 de la Conserjería de Educación de la Junta de Castilla y León, el proyecto Cero 2011 de la Fundación General del CSIC y el proyecto TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER.

Referencias

- [1] Whitelaw WA, Brant RF, Flemons WW. Clinical Usefulness of Home Oximetry Compared with Polysomnography for Assessment of Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 171, sup 2, 2005, 188-193.
- [2] Álvarez-Sala JL, Calle M, Fernández JM, Martínez R, Rodríguez JL. Apnea obstructiva del sueño. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, vol 23(5), 1999, pp.121-131.
- [3] Lisak RP, Truong DD, Carrol WM, Bhidayasiri R. *International Neurology: A Clinical Approach*. Vol 1. Wiley-Blackwell, 2009.
- [4] Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing Motor-Vehicle Collision, Cost and Fatalities by Treating Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, vol 27, sup 3, 2003, pp 453-458.
- [5] Qureshi A, Ballard RD, Nelson HS. Obstructive sleep apnea. *Allergy and Clinical Immunology*, vol 112, 2003, pp 643-651.
- [6] Penzel T, McNames J, De Chazal P, Raymond B. Systematic comparison of different algorithms for apnoea detection based on electrocardiogram recordings. *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol 40, sup 4, 2002, pp 402-407.
- [7] Drinnan MJ, Allen J, Langley P, Murray A. Detection of Sleep Apnoea from Frequency Analysis of Heart Rate Variability. *IEEE, Computers in Cardiology*, vol 27, 2000, pp 259-262.
- [8] De Chazal P, Heneghan C, Sheridan E, Reilly E, Nolan P, O'malley M. Automatic processing of the single-lead electrocardiogram, for the detection of obstructive sleep apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 50, sup 6, 2003, pp 686-696.
- [9] Gutiérrez GC, Hornero R, Álvarez D, Marcos JV, Del Campo F. Selección de características espectrales procedentes de la señal de flujo aéreo en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño. *XXIX Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB'11)*, 2011, pp 369-372.
- [10] Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, Del Campo F. Multivariate Analysis of Blood Oxygen Saturation Recordings in Obstructive Sleep Apnea Diagnosis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 57, sup 12, 2010, pp 2816-2824.
- [11] Benitez D, Gaydecki PA, Zaidi A, Fitzpatrick AP. The use of the Hilbert transform in ECG signal analysis. *Computers in Biology and Medicine*, vol 31, sup 5, 2001, pp 399-406.
- [12] Penzel P, Kantelhardt JW, Grote L, Peter JH, Bunde A. Comparison of Detrended Fluctuation Analysis and Spectral Analysis for Heart Rate Variability in Sleep and Sleep Apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 50, sup 10, 2003, pp 1143-1151.
- [13] Canisius S, Ploch T, Gross V, Jerrentrup A, Penzel T, Kesper K. Detection of Sleep Disordered Breathing by Automated ECG Analysis. *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, Vancouver, British Columbia, Canada, 2008, pp 2602-2605.
- [14] Cohen ME, Hudson DL. Applying Continuous Chaotic Model to Cardiac Signal Analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, vol 15, 1996, pp97-102.
- [15] Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*, vol 22, sup0 1, 1976, pp 75-81.
- [16] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley and Sons, New York, 2000.