

DETECCIÓN DE DESATURACIONES DURANTE EL SUEÑO MEDIANTE DESCOMPOSICIÓN EMPÍRICA EN MODOS

LD Larrateguy¹, G Schlotthauer^{2,3}, L Di Persia^{3,4}, D Milone^{3,4}, F Lestussi⁴

¹Centro Privado de Medicina Respiratoria de Paraná, Argentina.

²Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina.

³CONICET, Argentina.

⁴Facultad de Ingeniería y Ciencias Hídricas. Universidad Nacional del Litoral. Argentina

Resumen

Introducción

El Síndrome de Apneas-Hipopneas Obstructivas del Sueño (SAHOS) es muy prevalente en la población. La polisomnografía (PSG) convencional en la Unidad de Sueño, es el “patrón oro” para el diagnóstico del SAHOS. Sin embargo ésta no es accesible en la mayoría de los casos. Tratando de simplificar el diagnóstico del SAHOS y utilizando una técnica reciente de procesamiento de señales, la descomposición empírica en modos (EMD), presentamos una alternativa y realizamos un análisis exploratorio de señales de oximetría nocturna. Las desaturaciones generadas por la apnea de sueño producen ondas que son puestas de manifiesto en determinados modos de la descomposición. Se proponen dos algoritmos para detección automática de las desaturaciones con la intención de identificar eventos con una reducción del flujo respiratorio de más de 10 segundos, seguidos de una desaturación del 3% o un microdespertar cortical.

Objetivo

Diseñar algoritmos automáticos que estimen un índice a partir de la señal de SaO₂, que tenga una buena correlación con el índice de apneas/hipopneas (IAH) hallado en la PSG.

Materiales y métodos

La EMD de una señal obtiene componentes moduladas en amplitud y frecuencia denominadas modos. En base a esta descomposición se diseñaron dos alternativas para abordar el problema: EMD M1, la suma de los modos 2 y 3, y EMD M2, la suma del modo con mayor energía y su modo vecino con mayor energía. Se utilizó una base de registros polisomnográficos con 25 estudios completos.

Para el diagnóstico del SAHOS en la PSG se fijó el valor de corte de IAH en 15. Las señales de SaO₂ fueron analizadas con las dos técnicas de detección basadas en EMD, obteniéndose el Índice de Desaturación por Hora (IDH).

Se comparó con dos alternativas de referencia. La primera, llamada Base 1, estima la línea de base como el valor medio de SaO₂ durante los 6 minutos previos al instante actual. La segunda, llamada Base 2, utiliza como línea de base el promedio de los valores que caen dentro del 5% de valores más altos durante los 6 minutos anteriores.

Los cuatro métodos se compararon según la capacidad que posea el IDH obtenido para predecir el IAH de referencia generado en la PSG.

Resultados

Para la valoración de los métodos se utilizaron dos medidas objetivas. En primer lugar se analizó el coeficiente de correlación obtenido al predecir el IAH mediante el IDH utilizando un modelo de regresión lineal. Comparado con el método Base 1 la R fue 0.84 y con el Base 2 fue 0.92. Con EMD M1 la R fue 0.94 y con EMD M2 fue 0.94. Para todos los casos la correlación fue estadísticamente significativa, con P menor a 10⁻⁶. También se evaluó el área bajo la curva ROC (AUC), estimada a partir de 100 particiones de remuestreo de los datos. Con Base 1 la AUC fue 0.73 y con Base 2 fue 0.83. Con EMD M1 la AUC fue 0.97 y con EMD M2 la AUC fue 0.94.

Conclusiones

Ambos métodos basados en EMD resultan superiores a las metodologías estándar, como predictores del IAH. Un dispositivo que utilizando esta metodología simplifique el acceso al diagnóstico de los casos graves, sería de gran utilidad clínica.

Introducción

Los trastornos del sueño incluyen más de ochenta patologías tanto en adultos como en niños [1]. Entre las patologías del sueño más frecuentes se destaca el síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS). Esta condición se caracteriza por pausas repetidas en la respiración durante el sueño causadas por la obstrucción intermitente de las vías aéreas, que ocasiona microdespertares cerebrales, lo que lleva a la fragmentación del sueño, reducción de la saturación de oxígeno en sangre y somnolencia excesiva durante la vigilia [13], [29], [35], [32].

El SAHOS es definido como un cuadro de somnolencia excesiva, ronquidos y apneas, con trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos e inflamatorios. También se relaciona a este síndrome con un aumento de la morbimortalidad asociada a complicaciones cardio-respiratorias y neurológicas y con una estrecha relación con los accidentes de tránsito [6], [28].

Algunos investigadores consideran al síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño como la culminación de un proceso que comienza con el ronquido simple y de acuerdo al momento evolutivo en que sea diagnosticado, tendrá diferentes manifestaciones clínicas o gravedad [18],[30].

Esta es una enfermedad prevalente en la población general. En España, Durán y col., evaluaron 2148 personas de la población general, encontrando en un 19% de los hombres y un 15% de las mujeres, un IAH mayor de 10 y en otro estudio realizado en el grupo etáreo de 71 a 100 años encontraron que esta prevalencia aumentaba[7],[8].

Hay evidencia de que esta enfermedad no tratada está directamente relacionada con hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y con mayor riesgo de accidentes de tránsito, [23], [17], [25], [22], [10], [4], [24], [33], [3].

La Academia Americana de Medicina del Sueño, define el SAHOS como la presencia de más de 5 eventos respiratorios por hora de sueño, incluyendo apneas, hipopneas y episodios de esfuerzos respiratorios relacionados con arousal (en inglés Respiratory Effort Related of Arousals, RERA, o en español Esfuerzos Respiratorios Asociados a micro-despertares, ERAM), asociados a los siguientes síntomas, no explicados por otras causas: excesiva somnolencia durante el día ó al menos dos de los siguientes: episodios de "ahogos" durante el sueño, despertares recurrentes, sensación de sueño no reparador por la mañana, cansancio durante el día o disminución de la capacidad de concentración.

La severidad del SAHOS es definida de acuerdo al número de eventos respiratorios que se presentan durante la noche. Se considera que un paciente con un IAH de 5 a 15 tiene un SAHOS leve, con un IAH entre 15 y 30 es moderado y si es mayor de 30 el síndrome es grave

La técnica de diagnóstico estándar del SAHOS es la polisomnografía (PSG). Se trata de un estudio durante el sueño del paciente, en una habitación acondicionada a tal efecto, durante el cual se registran de manera simultánea señales de electroencefalografía (EEG), electrocardiografía (ECG), electrooculografía (EOG), electromiografía (EMG), flujo respiratorio nasal y bucal, oximetría de pulso, bandas torácicas y abdominales, micrófono y pueden agregarse otras señales de ser necesario como sensor de tumescencia peneana. Durante el registro la PSG es supervisada por un técnico entrenado para tal fin y luego debe realizarse la tarea de codificación de las etapas del sueño y la marcación de los eventos respiratorios manualmente por un especialista en Medicina del Sueño[34]. Este estudio tiene un alto costo porque necesita una infraestructura especial, personal técnico entrenado específicamente para la correcta colocación de los sensores, médicos especialistas en Medicina del Sueño y sólo se puede hacer un estudio por noche por cada cama instalada (que en nuestro país suele ser una sola).

Como alternativa a la PSG se han propuesto dispositivos que utilizan las señales de sonidos cardíacos, respiratorios o de ronquidos [37], oximetría de pulso [13],

electrocardiografía [27], presión en las vías aéreas [29] y diversas combinaciones [26] para realizar estudios no vigilados principalmente en el domicilio del paciente. Estas señales han sido analizadas mediante software que utilizan técnicas de análisis tiempo-frecuencia [16], estudios estadísticos de índices *ad hoc* [26], descomposición empírica en modos [29], teoría de la información [13], y discriminantes lineales y cuadráticos [37] entre otras.

La oximetría de pulso nocturna es una técnica económica y puede ser aplicada de manera sencilla de forma ambulatoria, pero los resultados pueden estar limitados por artefactos producidos, entre otros factores, por lecturas imprecisas (especialmente en pacientes obesos), alteraciones de las uñas, presencia de hipotensión y anomalías de la hemoglobina. En este sentido resulta evidente el beneficio de la aplicación de técnicas de procesamiento de señales y de reconocimiento de patrones para detectar y reducir el efecto de los ruidos y artefactos. La sensibilidad de métodos basados en la saturación de oxígeno (SaO₂) obtenida por oximetría, varía del 31 al 98%, y su especificidad del 41 al 100%, según diferentes estudios [13], [26], [36]. Esta alta variabilidad se debe a los diferentes dispositivos, poblaciones y métodos de procesamiento de señales utilizados [21].

Un evento de apnea/hipopnea obstructiva está caracterizado por una reducción transitoria o el cese completo de la respiración. En la práctica clínica diaria no es necesario distinguir entre apneas e hipopneas obstructivas, debido a que ambos tipos de eventos poseen una fisiopatología similar, pero se deben cumplir los criterios 1 o 2 más el criterio 3 del siguiente listado [20],[6]

1. Un descenso claro (>90%) de la línea de base en la amplitud de una medida del flujo respiratorio durante el sueño.
2. Una reducción importante de la amplitud (>30% y <90%) de una medida del flujo respiratorio durante el sueño que, aunque no alcance el primer criterio, esté asociado con una desaturación de oxígeno de >3% o un despertar.
3. El evento debe durar al menos 10 segundos.

Con estos parámetros y mediante una polisomnografía nocturna, se realiza el diagnóstico de SAHOS, por parte de un médico especialista en Medicina del Sueño considerando la cantidad de apneas e hipopneas por hora durante el sueño (índice de apneas/hipopneas, IAH) [31]. Como se expresa más arriba, este estudio resulta altamente costoso, y los centros especializados en Latinoamérica aún son escasos.

En este trabajo se propone un método para identificar eventos respiratorios que puedan asociarse con los criterios 2 y 3, mediante la detección de las desaturaciones del nivel de oxígeno en sangre, utilizando la descomposición empírica en modos. Nuestro interés reside en estimar a partir de estas detecciones un índice que tenga una buena correlación con el índice de apneas/hipopneas hallado por el especialista mediante PSG.

Materiales y método

La descomposición empírica en modos (EMD, del inglés Empirical Mode Decomposition) es una técnica de descomposición guiada por los datos, propuesta por Huang [15] para descomponer señales no estacionarias y no lineales. Recientemente, ha sido aplicada a procesos más amplios, evidenciando propiedades similares a las de las descomposiciones del tipo onditas [12]. Esta técnica se ha utilizado con éxito para extraer la señal respiratoria a partir de ECG [2] y para detectar apneas aplicándola sobre la señal de flujo aéreo nasal [29].

La descomposición empírica en modos de una señal produce una cantidad (habitualmente pequeña) de componentes moduladas en amplitud y frecuencia denominadas modos. En la Fig. 1 se presenta la descomposición de una señal de oximetría de un paciente, registrada durante el sueño. La señal original fue capturada

con una frecuencia de muestreo de 87 Hz y luego submuestreada a 1 Hz. La resolución del sistema de adquisición es de 1%. En el panel superior es posible apreciar la señal de oximetría, donde se indica en gris las regiones donde se producen los eventos de desaturación que deben ser detectados. El modo 1 de la descomposición contiene el ruido de cuantización, sin información útil. Los modos 2 a 5 sí parecen ofrecer información de utilidad, mostrando oscilaciones concordantes con los segmentos de señal donde se producen los eventos. Por su parte, los modos restantes y el residuo final tampoco aportan datos de relevancia, mostrando oscilaciones de baja frecuencia y energía, y la tendencia general de la señal. Si se observa con cuidado el modo 5, por ejemplo, puede notarse que existen valles coincidentes con los eventos de desaturación que ocurren alrededor de los 500 s, 650 s y 800 s, sin embargo no se detecta el que aparece alrededor de 700 s. En otros modos, también ocurre la aparición de valles pronunciados donde no existen desaturaciones en la señal original. Este hecho nos impide seleccionar un único modo para hallar los eventos de interés.

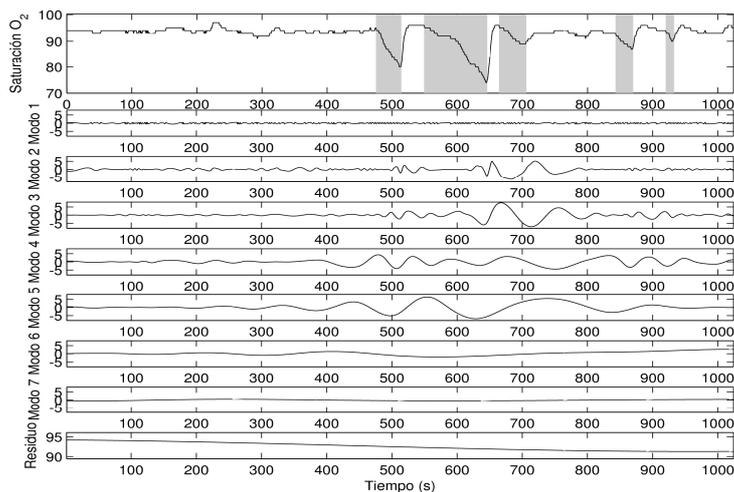


Figura 1: Señal de saturación de oxígeno y su descomposición empírica en modos. Los eventos de desaturación se indican sombreados en gris.

En la Fig. 2 se ejemplifican las dos alternativas abordadas en este estudio para solucionar este problema. Nuevamente, en Fig. 2.(a) se muestra la señal con los períodos de desaturación, mientras que en 2.(b) y 2.(c) se muestran las sumas de los modos 2 y 3, y 4 y 5 respectivamente. La primera de ellas responde a la hipótesis que considera que los modos 2 y 3 contienen oscilaciones con frecuencias similares a los eventos a detectar, en particular con la etapa de recuperación del nivel de oxígeno luego de una desaturación, que resulta relativamente rápida. Siguiendo este razonamiento, el abordaje consiste en utilizar su suma en un algoritmo de detección de eventos. La segunda, por otro lado, está apoyada en una idea diferente: la de buscar el modo con mayor energía (dado que es el que debería aportar mayor información sobre la ocurrencia de eventos de desaturación), y sumarle el modo “vecino” con mayor energía, superior o inferior, que en el ejemplo de la figura resultan el modo 5 y el 4 respectivamente.

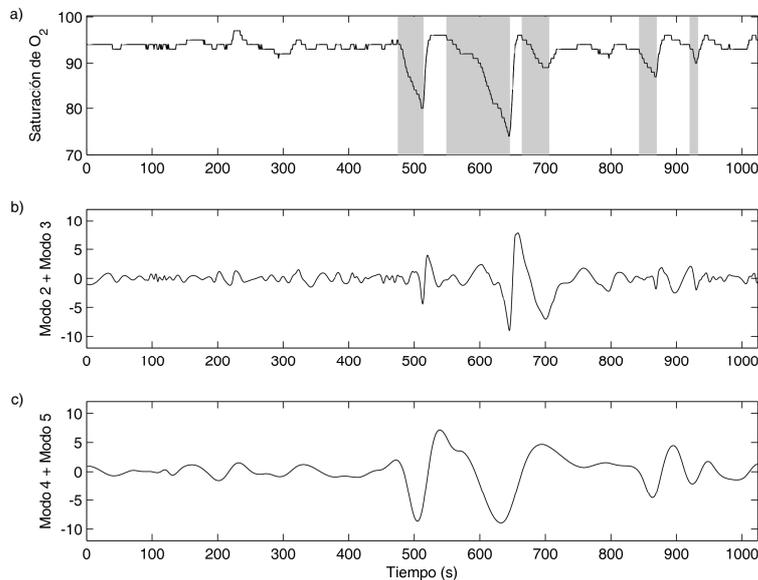


Figura 2: Selección de modos para la detección de desaturaciones. (a) Señal de saturación de oxígeno. (b) Suma de los modos 2 y 3. (c) Suma del modo de mayor energía (5) y su vecino con mayor energía (4).

Proponemos entonces un método basado en la EMD de la señal de oximetría para detectar desaturaciones y construir un índice que resulte de utilidad para la detección de SAHOS.

Los algoritmos estándar de detección automática de desaturaciones se basan en los criterios clínicos 2 y 3 anteriormente enumerados, es decir, que la señal de SaO₂ debe registrar una caída de al menos 3%, y durar al menos 10 segundos, para ser considerada una desaturación. Esta caída de 3% se mide respecto de una *línea de base* a especificar, que debería corresponder al valor alrededor del cual fluctúa la saturación durante la respiración normal. No hay un consenso respecto de cómo estimar esta línea de base. Inicialmente se utilizaba el valor promedio de saturación durante todo el estudio, o durante los 3 primeros minutos de estudio como en [38]. Sin embargo esto no es bueno, porque durante la noche la saturación puede caer en forma estable a un valor por debajo de la línea de base así estimada.

Para evitar ese problema se usan estimaciones dinámicas de la línea de base. Una alternativa es tomar el valor medio de SaO₂ durante los n minutos previos al instante actual [5]. Otra forma de estimar la línea de base utiliza el promedio de los valores que caen dentro del 5% de valores más altos durante los últimos n minutos, como en [36]. Este método tiene la ventaja de evitar los valores registrados durante una desaturación, con lo cual la estimación será más parecida al valor basal obtenido durante la respiración normal. Las principales fallas de los algoritmos de detección automática estándar se deben a malas estimaciones de la línea de base desde la que se miden las desviaciones.

Para desarrollar un método de detección basado en EMD, la metodología adoptada emplea un análisis por ventanas de la señal de oximetría, de 1024 datos de longitud. Sobre cada una de estas ventanas se aplica EMD y se construyen las señales auxiliares, como la suma de los modos 2 y 3 en el método que llamaremos EMD M1 y la suma del modo con mayor energía y su modo vecino con mayor energía (método

EMD M2). A continuación se trabaja con las ventanas de las señales auxiliares así construidas. El algoritmo busca los extremos de la señal, calcula la diferencia entre un máximo local y el mínimo local que le sigue (ΔA), y el intervalo de tiempo entre ambos (ΔT). Si ΔA y ΔT superan determinados umbrales definidos previamente (U_a y U_t), se considera que ha ocurrido un evento de desaturación. Finalmente, se construye el índice de desaturaciones por hora (IDH) como el cociente entre el número total de eventos de desaturación y la duración de la señal válida en horas (eliminando los segmentos donde el oxímetro produjo una lectura errónea).

Si bien U_a no se corresponde de manera directa con el porcentaje de desaturación ni U_t con la duración del evento, ya que no se aplican a la señal original sino a la obtenida a partir de los modos seleccionados de EMD, en este trabajo adoptaremos como valores aquellos que se indican en los criterios 2 y 3 mencionados anteriormente, es decir $U_a=3$ y $U_t=10$. Debe observarse aquí que, si bien según los criterios mencionados debe tenerse en cuenta una línea de base, esto no es necesario en el análisis de los modos obtenidos mediante EMD. Las tendencias y otros eventos de baja frecuencia están completamente capturados en los modos superiores. Esto presenta una ventaja para el método ya que elimina las complicaciones asociadas a una mala estimación de la línea de base.

Para evaluar el desempeño de los métodos de detección de apneas/hipoapneas propuestos, basados en EMD, se utilizó una base de datos de registros polisomnográficos. Estos fueron obtenidos en el laboratorio de sueño del Centro Privado de Medicina Respiratoria de Paraná, con un polisomnógrafo ATI Delphos PSG 18. Este dispositivo permite exportar los registros en formato EDF (European Data Format), lo que facilita su adquisición y utilización posterior con programas externos.

De esta base de datos se tomaron 25 estudios polisomnográficos completos, con señales de EEG, ECG, ruidos respiratorios, flujo respiratorio medido mediante cánula nasal y por termistor oronasal, SaO₂ por oximetría transcutánea, entre otras. Los estudios fueron realizados por el técnico del laboratorio de sueño, y un especialista se encargó de codificar los estadios de sueño de acuerdo al EEG, y marcar las apneas/hipoapneas de acuerdo a los criterios enumerados previamente, a partir de las señales de flujo y de SaO₂.

De esta forma, a partir de los estudios se tiene acceso a la señal de saturación de oxígeno, así como las marcas de los períodos donde el especialista detectó apneas. Usando esta información, se puede determinar el índice de apneas/hipopneas (IAH) por hora de sueño, que es el valor de referencia utilizado por el médico para realizar el diagnóstico. Para este trabajo se fijó un valor de corte del IAH para el diagnóstico de 15. Para cada uno de los 25 estudios se realizó la evaluación del IAH, generándose asimismo una detección de referencia clasificando en positivo o negativo de acuerdo al valor de corte. Por otro lado, la señal de SaO₂ de cada estudio fue analizada con las dos técnicas de detección basadas en EMD descritas anteriormente, obteniéndose el IDH según cada metodología.

Además, se comparó con dos alternativas de referencia basadas en trabajos previos que ya se mencionaron anteriormente. La primera alternativa, que llamaremos Base 1, estima la línea de base como el valor medio de SaO₂ durante los 6 minutos previos al instante actual. El segundo método, que llamaremos Base 2, utiliza el promedio de los valores que caen dentro del 5% de valores más altos durante los 6 minutos anteriores. Para ambas formas de determinar la línea de base, se verifica cuándo se registra una caída de 3% en la saturación, con una duración mayor a 10 segundos. Tales eventos se cuentan como una desaturación. Luego de analizar el registro completo, se estima el IDH.

Resultados

Los cuatro métodos se compararon según la capacidad del IDH obtenido a partir de ellos para predecir el IAH de referencia generado por el especialista a partir de la información completa de la polisomnografía. Para esto utilizamos dos medidas objetivas. Por un lado, analizamos el coeficiente de correlación obtenido al predecir el IAH mediante el IDH utilizando un modelo de regresión lineal. En la Tabla 1 se presentan estos resultados. Para cada método de estimación del IDH se reporta el valor de este índice, junto con su valor p . Puede notarse que en todos los casos la correlación es estadísticamente significativa, y ambos métodos de detección automática basados en EMD presentan una mayor correlación con las detecciones de referencia que los métodos estándar basados en análisis morfológico de la desaturación. La Fig. 3 muestra la regresión lineal obtenida para cada uno de los métodos evaluados. Cada panel contiene la gráfica de dispersión para el IDH como predictor del IAH, la línea de regresión y líneas paralelas a dos desvíos estándar de la regresión. También se muestra el desvío estándar de los residuos.

Método	R	valor p
Base 1	0.835	2.27e-7
Base 2	0.924	4.13e-11
EMD M1	0.944	1.51e-12
EMD M2	0.942	1.95e-12

Tabla 1: Coeficiente de correlación de Pearson del IDH como predictor del IAH.

Por otro lado, también se evaluó el área bajo la curva ROC (AUC), que permite determinar el desempeño del método de diagnóstico automático para todos los compromisos entre especificidad y sensibilidad. El método de detección bajo evaluación resulta mejor mientras más cercano a uno es el valor de AUC [11]. Como en este trabajo el número de estudios es relativamente bajo, se utilizó una técnica de remuestreo basada en *bootstrap* [9], conocida como *threshold averaging* [19], para obtener una estimación más robusta del AUC. Se utilizaron 100 repeticiones del remuestreo para obtener estimadores más consistentes de las variables. En la Tabla 2 se muestran los valores promedio de la AUC junto con su intervalo de confianza obtenido a partir del método de *bootstrap*. Nuevamente puede observarse que ambos métodos de detección basados en EMD presentan un mejor desempeño que los métodos estándar, tanto en su valor medio de AUC como un menor rango para el intervalo de confianza. Esto se debe a un mejor ajuste de los resultados de los métodos propuestos como predictores del IAH, particularmente para el rango de valores asociados al nivel de corte de diagnóstico.

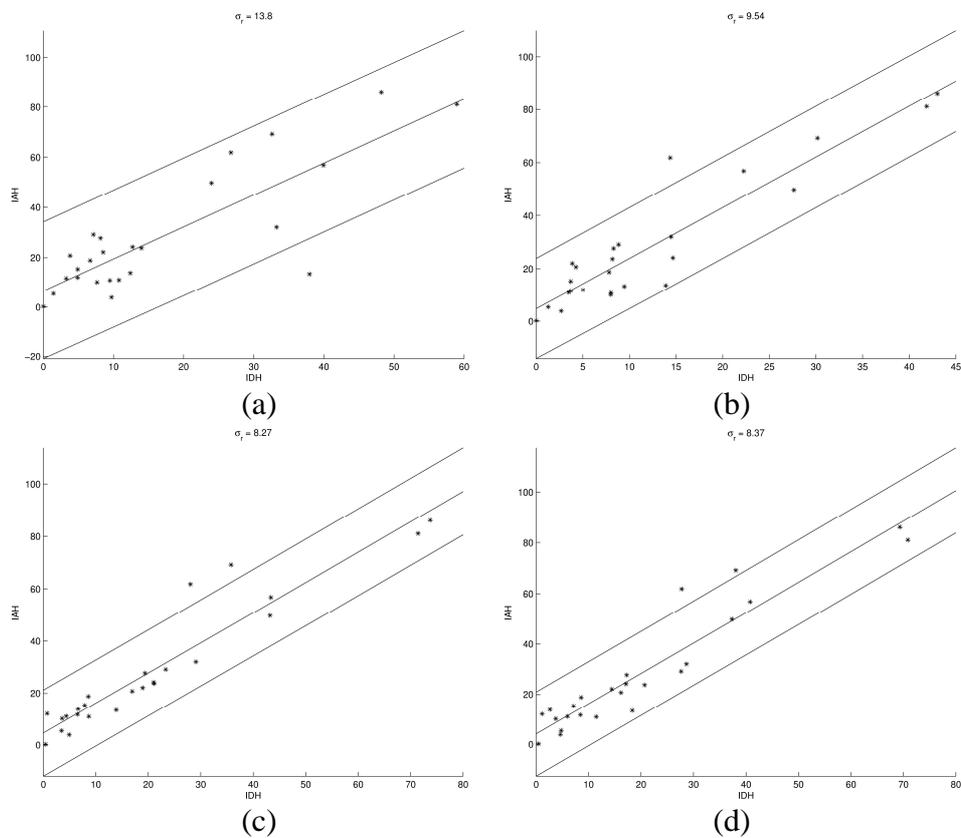


Figura 3: Análisis de regresión como predictores del IAH, para los cuatro métodos de obtención del IDH. a) Base 1; b) Base 2; c) EMD M1; d) EMD M2

Metodo	AUC	AUC min	AUC max
Base1	0.73	0.45	0.88
Base 2	0.83	0.65	0.96
EMD M1	0.97	0.86	1.00
EMD M2	0.94	0.74	0.99

Tabla 2: AUC para los diferentes métodos de diagnóstico

Discusión

En este trabajo se propone una nueva forma de analizar la señal de SaO2 para detección de desaturaciones asociadas a apneas de sueño en señales de oximetría de pulso, mediante el uso de EMD. Se realizó un estudio de las características de la señal de oximetría durante el sueño y se analizaron las características de los modos obtenidos a partir de EMD. La información obtenida en este análisis se utilizó para proponer un nuevo método de detección de desaturaciones. Los resultados experimentales obtenidos sobre registros de oximetría nocturna de pacientes con sospechas clínicas de SAHOS, se utilizaron para el análisis exploratorio y se verificó en qué modos se encuentra la información relevante para la detección y en función de esta información se propusieron dos métodos para realizar la detección. Al comparar

estos métodos con dos formas estándar de detección de desaturaciones basadas en el criterio clínico, se encontró que ambos métodos basados en EMD resultan superiores, tanto en su capacidad como predictores del IAH, como en su capacidad diagnóstica medida a partir del área bajo la curva ROC. El método que utiliza la suma de los modos 2 y 3 para la detección resultó ligeramente mejor que el que utiliza como estrategia el modo de mayor energía y el de mayor energía a sus lados.

Al momento de escribir este trabajo, se siguen obteniendo nuevos registros que se utilizarán para ampliar el estudio. Por otro lado, se estudiará en detalle cómo afectan los parámetros de los algoritmos (U_a y U_t) en la detección, ya que estos fueron fijados siguiendo el criterio clínico y podría no ser la mejor elección. Otro fenómeno que puede afectar la detección es la mezcla de modos, que puede perturbar la detección. Se estudiará el uso de nuevos métodos de EMD como por ejemplo el EMD por conjuntos, que permite reducir este fenómeno.

El SAHOS es un problema de Salud Pública con un impacto negativo en la calidad de vida y la supervivencia, con consecuencias clínicas severas, graves repercusiones socio-sanitarias y laborales, y está relacionado con los accidentes de tránsito. Para su diagnóstico es necesario una costosa tecnología e infraestructura además de técnicos y médicos especializados en la lectura y comprensión de los estudios, lo que justifica usar métodos alternativos o complementarios a la PSG, que permitan el diagnóstico de un mayor número de pacientes, aún a costa de perder precisión [6].

Conclusión

Los dos métodos propuestos, basados en EMD, para analizar las señales de oximetría de pulso durante el sueño, resultan superiores a las metodologías estándar para la predicción del IAH. Un dispositivo que utilizando esta metodología simplifique el acceso al diagnóstico de los casos graves de SAHOS, sería de gran utilidad clínica.

Referencias

- [1] American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and Coding Manual*, 2 edition, 2001.
- [2] R. Balocchi, D. Menicucci, E. Santarcangelo, L. Sebastiani, A. Gemignani, and B. Ghelarducci and M. Varanini. Deriving the respiratory sinus arrhythmia from the heartbeat time series using empirical mode decomposition. *Chaos, Solitons and Fractals*, 20:171–177, 2004.
- [3] F. Barbé, J. Pericás, A. Muñoz y col. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.
- [4] C. Baseti y M.S. Aldrich. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report in 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-223.
- [5] 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.
- [6] J. Durán-Cantolla y col. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:1-110.
- [7] J. Durán, J. S. Esnaola, R. Rubio, y col. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea in the elderly. A population-based study in the general

- population aged 71-100. Annual Meeting of ERS. Madrid. *Eur Respir J.* 2000;31:S167.
- [8] J. Durán, J. S. Esnaola, R. Rubio, y col. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-689
- [9] B. Efron and R. Tibshirani. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. *Statistical Science*, 1:54–75, 1986.
- [10] C.J. Egea Santaolalla, C. Carmona Bernal. Apneas del sueño e insuficiencia cardíaca, ¿está ya todo claro? *Arch Bronconeumol* 2003;39:141-142.
- [11] T. Fawcett. An introduction to roc analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27:861–874, 2006.
- [12] P. Flandrin, G. Rilling, and P. Gonçalves. Empirical mode decomposition as a filter bank. *IEEE Signal Processing Letters*, 11:114–114, 2004.
- [13] 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 Transactions on Biomedical Engineering*, 54(1):107–113, 2007.
- [14] J. Hossain and C. Shapiro. The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: An overview. *Sleep and Breathing*, 6(2):85–102, 2002.
- [15] N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N. C. Yen, C. C. Tung, and H. H. Liu. The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 454:903–995, 1998.
- [16] E. Kaniusas, H. Pfützner, and B. Saletu. Acoustical signal properties for cardiac/respiratory activity and apneas. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 52:1812–1822, 2005.
- [17] P. Lavie, P. Herer, V. Hofstein. Obstructive Sleep Apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-482.
- [18] E. Lugaresi, F. Cirignotta, P. Montagna, y col. Snoring: pathophysiology and clinical consequences. *Semin Respir Med* 1988;9:577-585.
- [19] S. A. Macaskassy and F. Provost. Confidence bands for roc curves: Methods and an empirical study. In *First Workshop on ROC Analysis in AI, ECAI-2004*, 2004.
- [20] W. T. McNicholas. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2):154–160, February 2008.
- [21] N. Netzer, A. H. Eliasson, C. Netzer, and D. A. Kristo. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest*, 120:625–633, 2001.
- [22] A. B. Newman, J. Nieto, U Guirdry, Quant SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. *The Sleep Hearth*

- Healt Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-59.
- [23] F. K. Nieto, T. B. Young, B.K. Lind, y col. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
- [24] O. Parra, A. Arboix, S Bechich, y col. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
- [25] P. E. Peppard, T. Young, M. Palta, y col. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med* 2000;342:1378-1384.
- [26] B. Raymond, R. M. Cayton, and M. J. Chappell. Combined index of heart rate variability and oximetry in screening for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Journal of Sleep Research*, 12:53–61, 2003.
- [27] F. Roche, E. Sforza, D. Duverney, J. R. Borderies, V. Pichot, O. Bigaignon, G. Ascher, and J..C. Barthélémy. Heart rate increment: an electrocardiological approach for the early detection of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Clinical Science*, 107:105–110, 2004.
- [28] H. Sala, C. Nigro, C. Rabec. Concenso Argentino de trastornos respiratorios vinculados al sueño. *Medicina (Buenos Aires)* 2001, 61:351-363.
- [29] J. I. Salisbury and Y. Sun. Rapid screening test for sleep apnea using a nonlinear and nonstationary signal processing technique. *Medican Engineering and Physics*, 29:336–343, 2007.
- [30] R. Stoohs, C. Guilleminault. Snoring during NREM sleep: respiratory timing, esophageal pressure and EEG arousal. *Respir Physiol* 1991;85:151-167.
- [31] D. Schlosshan and M. W. Elliott. Sleep • 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59(4):347–352, April 2004.
- [32] P. J. Strollo and R. M. Rogers. Obstructive sleep apnea. *The New England Journal of Medicine*, 334(2):99–104, 1996.
- [33] Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos–Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999;340:847-851.
- [34] R. Thurnheer, K. E. Bloch, I. Laube, M. Gugger, and M. Heitz. Respiratory polygraphy in sleep apnoea diagnosis. *Swiss Medical Weekly*, 137:91–102, 2007.
- [35] M. Ünal, L. Öztürk, and A. Kanik. The role of oxygen saturation measurement and body mass index in distinguishing between non-apneic snorers and patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clinical Otolaryngology*, 27:344–346, 2002.
- [36] 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(4):302–307, 2000.
- [37] A. Yadollahi and Z. Moussavi. Apnea detection by acoustical means.

- In *Proc. of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, USA, Aug 30 – Sep 3*, pages 4623–4626, 2006.
- [38] C. Zamarrón, P. V. Romero, J. R. Rodríguez, and F. Guda. Oximetry spectral analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Clinical Science*, 97(4):467–473, 1999.