

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author

**Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)**

**Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC)**

**Programa de Doctorado: Ingeniería Biomédica**

**Tesis Doctoral**

**ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN CARDÍACA Y  
RESPIRATORIA EN PACIENTES CON CARDIOMIOPATÍA  
Y PACIENTES EN PROCESO DE EXTUBACIÓN**

**Andrés Ricardo Arcentales Viteri**

**Director:** Dr. Beatriz F. Giraldo Giraldo

Grupo de Señales y Sistemas Biomédicos (SISBIO), UPC  
Grupo de Procesado e Interpretación de Señales Biomédicas (BIOSPIN), IBEC  
Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i  
Informàtica Industrial (ESAI)

**Barcelona, Octubre 2015**

*A mi madre Marcia  
y a mi esposa Anita  
por todo su apoyo y amor*

## Agradecimientos

Muchas han sido han sido las personas que de una forma u otra han colaborado para que esta tesis sea hoy posible, a todas ellas quiero expresarles las gracias.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincera gratitud para mi directora de tesis, la Dra. Beatriz F. Giraldo, por toda la confianza que puso en mi y por el apoyo brindado, no solo a nivel científico sino a nivel humano también. Fui afortunado de poder contar con todo su conocimiento, experiencia científica y guiá, que permitieron un desarrollo adecuado de mi proyecto de tesis. Muchas gracias Beatriz por la dedicación y el trabajo en equipo.

Agradezco a los grupos de investigación de Señales y Sistemas Biomédicos (SISBIO) del *Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial* (ESAI) de la Universidad Politècnica de Catalunya (UPC), y de Procesado e Interpretación de Señales Biomédicas (BIOSPIN) del Instituto de Bioingeniería de Catalunya (IBEC); y en especial a sus directores, los doctores Pere Caminal y Raimon Jané, por haberme dado la oportunidad y confianza para el desarrollo de mi tesis en los grupos que dirigen, y por siempre facilitar todas las condiciones que hicieron posible el proceso de investigación.

Quisiera agradecer a mis amigos de la UPC y del IBEC: Ainara, Christian, Francesc, Helena, Joan, Leo, Raimon, Rudys y Puy, por todos esos momentos compartidos apoyándonos unos a otros y dándonos fortaleza para seguir adelante. Por esos momentos de alegría durante las comidas y los cafés concediéndonos ese respiro tan necesario para poder continuar con el duro trabajo.

Agradezco a mis queridos suegros Edgar y María Elena, porque a la distancia siempre estuvieron apoyándonos a mi esposa y a mi. Desde un inicio confiaron en nosotros y nos ayudaron a conseguir nuestro sueño de continuar nuestros estudios.

Quisiera expresar mi gratitud a toda mi familia Viteri-Iturralde, por haberme tenido siempre en su corazón y en sus oraciones. En especial quiero agradecer a mi abuelita Beatriz y a mis tías Narcisa y Mireya, por toda su dedicación, cuidados y amor desde mi primer día de vida. Gracias a todos por estar presentes siempre que los he necesitado, incluso desde la distancia.

Agradezco profundamente a mi hermano José por siempre cuidarme y por siempre tener esa palabra de aliento que me inspiró a seguir.

El mayor de mis agradecimientos esta dirigido a mi querida madre Marcia, por haber sido un pilar fundamental, por haberme concedido todo lo necesario para mi desarrollo, pero sobre todo le agradezco por su infinito amor.

Finalmente, quiero agradecer a mi querida esposa Ana por su paciencia, comprensión, dedicación y amor. Mis logros son los tuyos, porque tu eres quien los inspira.

## Resumen de la Tesis Doctoral

# ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN CARDÍACA Y RESPIRATORIA EN PACIENTES CON CARDIOMIOPATÍA Y PACIENTES EN PROCESO DE EXTUBACIÓN

**Doctorando:** Andrés Ricardo Arcentales Viteri

**Director de tesis:** Dr. Beatriz F. Giraldo Giraldo

El estudio y la evaluación de pacientes con problemas cardíacos relacionados con cardiomiopatía isquémica o dilatada son de gran interés para la práctica clínica. Igualmente, el análisis del comportamiento del sistema respiratorio de pacientes en proceso de extubación continua siendo tema de investigación, y un reto en la práctica clínica, para determinar el momento óptimo de la extubación. En ambos casos, el estudio de los sistemas cardíacos y respiratorio, y de su interacción cardiorrespiratoria pueden contribuir en la definición de nuevos procesos clínicos y en un mayor conocimiento de las patologías estudiadas.

El principal objetivo de esta tesis es el análisis y la caracterización del comportamiento del sistema cardiovascular, del sistema respiratorio y de la inter-

acción cardiorespiratoria en pacientes con fallo cardíaco crónico y en pacientes asistidos mediante ventilación mecánica, que están en proceso de extubación. Se propone la extracción de información que permita introducir un mayor conocimiento al comportamiento fisiológico de los sistemas relacionados con estos procesos clínicos, y que ayude de forma directa a un correcto diagnóstico y estratificación de estos pacientes, y consecuentemente a la adecuación de su tratamiento.

La cardiomiopatía es una enfermedad del músculo cardíaco que afecta la tonicidad del miocardio y reduce la capacidad de bombeo del corazón. Pacientes con fallo cardíaco crónico (CHF) a menudo también presentan cambios en el comportamiento respiratorio, realizando aumentos y disminuciones periódicas del volumen de tidal, conocido como respiración periódica (PB).

Para el estudio de los pacientes con CHF se propone el análisis de la interacción cardiorespiratoria, a través de la extracción de características en el dominio temporal y frecuencial de las señales de flujo (FLW) y volumen respiratorio (VOL), la señal ECG y la señal de presión sanguínea (BP). El patrón respiratorio periódico es uno de los indicadores del nivel de gravedad de los pacientes. Se analizaron 50 pacientes diagnosticados con cardiomiopatía dilatada (19 pacientes), y cardiomiopatía isquémica (31 pacientes). A partir de la envolvente de la señal de flujo respiratorio se calculó el porcentaje de modulación que presentaban las señales de flujo respiratorio de cada uno de los pacientes, y que estaba asociado con el comportamiento periódico de la respiración.

Una primera consideración para la clasificación de los pacientes con CHF está dada en función del índice de modulación (M) de la señal de flujo respiratorio. Para el estudio fueron considerados 35 segmentos de señal no modulada

(GN,  $M < 10\%$ ), y 12 segmentos de señal muy modulada (GH,  $M > 75\%$ ). En los mismos rangos de tiempo de estos segmentos fueron estudiadas individualmente todas las series extraídas de las señales cardíaca, respiratoria y de presión sanguínea, y la interacción que estas tienen con la envolvente estimada de la señal de flujo respiratorio. El objetivo es analizar las diferencias en el comportamiento cardiovascular en pacientes sin y con respiración modulada.

Al analizar las señales respiratorias las principales diferencias se encontraron en el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), mientras que al estudiar las series extraídas de la señal ECG, se obtuvieron diferencias en los espectros de las series de las pendientes de subida y de bajada del complejo QRS, y en la variabilidad del ritmo cardíaco. El análisis de la magnitud de la coherencia al cuadrado (MSC) entre las series extraídas y la envolvente de la señal de flujo presentó las principales diferencias de los valores espectrales en la banda de muy baja frecuencia (VLF). Se observó un incremento de los valores de MSC en VLF en los pacientes del grupo GH respecto a los pacientes del grupo GN. En general, los pacientes del grupo GH presentaron un incremento en la actividad en la banda de VLF, lo que sugiere que los cambios periódicos en el volumen tidal pulmonar también se presentan en el comportamiento del sistema cardíaco.

Una segunda propuesta de estudio para los pacientes con CHF se realizó mediante el método de clasificación no supervisada *K-means*. Teniendo en cuenta los parámetros temporales y espectrales de las series extraídas de las señales cardiovascular y respiratoria se realizó una clasificación de los pacientes considerando 2 *clusters*. Se propuso un análisis estadístico de los parámetros clínicos y del índice de modulación M para analizar el comportamiento de los

dos clusters formados por el clasificador.

Los resultados del análisis por *clusters* sugieren una fuerte correlación entre los parámetros de las series temporales del ECG y la modulación del flujo respiratorio. En el caso del análisis de las señales de presión sanguínea se observa una marcada relación entre los *clusters* formados por el clasificador y los parámetros relacionados con el volumen de sangre en los ventrículos.

La ventilación mecánica es un soporte temporal que asegura el intercambio gaseoso a nivel pulmonar y mantiene una correcta ventilación alveolar en pacientes con fallo respiratorio. El destete, conocido también como *weaning*, es el proceso de transferencia del trabajo respiratorio desde el ventilador mecánico al paciente. En este estudio se propone evaluar la contribución de las componentes espectrales de la HRV, de la señal de flujo respiratorio (FLW), y de su coherencia espectral para la identificación de pacientes exitosos en el test de respiración espontánea (GE), pacientes que fracasan (GF) en el proceso de destete, y los pacientes habiendo superado la prueba inicial de respiración espontánea, antes de 48 h tuvieron que ser reintubados y reconectados al ventilador mecánico (GR). Para este estudio se contó con el registro de las señales ECG y de flujo respiratorio de 121 pacientes sometidos a la prueba de tubo en T, previo a la extubación. Se propuso un análisis lineal de las señales basado en técnicas de estimación espectral, y un análisis no lineal en función a los cálculos gráficos de la recurrencia de parámetros característicos extraídos de dichas señales.

La caracterización del comportamiento cardiorespiratorio se realizó aplicando un análisis de componentes principales (PCA) sobre los espectros de las señales de estudio. En particular, se estudió la magnitud de la coherencia al

cuadrado (MSC) como medida espectral del acople entre las señales de HRV y de FLW. En este nuevo espacio creado por el PCA se clasificaron los pacientes aplicando la técnica *fuzzy* K vecinos más cercanos (fKNN).

Los mejores índices de clasificación, utilizando el método basado en PCA y fKNN, fueron obtenidos al considerar la señal espectral de la MSC entre la HRV y FLW. Este tipo de clasificadores presentan un buen balance entre la sensibilidad y la especificidad, y un alto valor de precisión, siendo del 92% al clasificar los pacientes de GE vs. GF, 86% al clasificar GE vs. GR, y 83% clasificando GE vs. GFR. El grupo de pacientes reintubados es el más complejo para el análisis y clasificación, debido a que su respuesta inicial a la prueba de respiración espontánea es similar a la de los pacientes con éxito en la prueba, pero antes de 48 h, la evolución del patrón respiratorio es más comparable a la de los pacientes del grupo que fracasan en el destete. Sin embargo, con este nuevo método propuesto se consiguió un índice de clasificación superior al 80% con valores de sensibilidad y especificidad también superiores a este valor.

El estudio espectral de los pacientes en proceso de extubación se complementó con un estudio no lineal basado en la técnica de *recurrence plot* (RP). Adicionalmente, al estudio individual de las series de HRV, los tiempos de inspiración ( $T_I$ ), y los tiempos de duración del ciclo respiratorio ( $T_{Tot}$ ), se realizó el análisis de su interacción aplicando las técnicas de *cross recurrence plot* (CRP) y *joint recurrence plot* (JRP).

Uno de los principales problemas para la aplicación de las técnicas de recurrencia es la selección del correcto valor del *embedding dimension* ( $\varepsilon$ ). En este estudio se propuso el método basado en el análisis de las curvas ROC, compa-

rando el ruido observacional con las señales de estudio para la estimación del valor óptimo de  $\varepsilon$  en cada una de las series de datos.

Las matrices de recurrencia fueron caracterizadas a partir de los parámetros calculados con el método de análisis de cuantificación de recurrencia (RQA). Al comparar los diferentes grupos se presentaron e los parámetros que describen el determinismo el determinismo y la estacionaridad de las señales. En general, los pacientes del grupo GE presentan valores más altos de determinismo. Esto sugiere que las series extraídas de las señales de pacientes con éxito en el proceso de extubación son más estacionarias en el tiempo que las series correspondientes al resto de pacientes. En particular, al analizar los resultados obtenidos con JRP, se puede concluir que los pacientes del grupo GE tienen un mayor recurrencia en conjunto entre la HRV y las series respiratorias  $T_I$  y  $T_{Tot}$ . En base a los parámetros RQA obtenidos para cada una de las series extraídas, se propuso una clasificación supervisada con el método de máquinas de soportes vectoriales (SVM). Los mejores índices de clasificación obtenidos son superiores al 80% en cuanto a precisión. Los resultados obtenidos permiten considerar al método *recurrence plot* y en especial al método *joint recurrence plot* como una prometedora herramienta para la caracterización de pacientes en proceso de extubación.

# Índice

<b>Table of Contents</b>	<b>XI</b>
<b>List of Tables</b>	<b>XV</b>
<b>List of Figures</b>	<b>XIX</b>
<b>Lista de Abreviaciones y Símbolos</b>	<b>XXIII</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
1.1 Introducción de la tesis . . . . .	1
1.2 Objetivos de la tesis . . . . .	3
1.3 Organización de la tesis . . . . .	4
<b>2 Sistemas cardiovascular y respiratorio</b>	<b>9</b>
2.1 Sistema cardiovascular . . . . .	9
2.1.1 Fisiología del sistema cardiovascular . . . . .	10
2.1.1.1 Actividad eléctrica del corazón . . . . .	11
2.1.1.2 Presión sanguínea . . . . .	13
2.1.2 Fallo cardíaco . . . . .	16
2.1.2.1 Fallo cardíaco crónico . . . . .	17
2.2 Sistema respiratorio . . . . .	17
2.2.1 Ventilación pulmonar . . . . .	18
2.2.2 Señales del sistema respiratorio . . . . .	19
2.2.2.1 Volumen y capacidad pulmonar . . . . .	19
2.2.2.2 Señales de volumen y flujo respiratorio . . . . .	22
2.2.3 Fallo respiratorio . . . . .	23
2.2.4 Ventilación mecánica . . . . .	24
2.2.4.1 Métodos de ventilación mecánica . . . . .	25
2.2.5 Desconexión de la ventilación mecánica o destete . . . . .	27
2.2.5.1 Proceso de destete . . . . .	28
2.2.5.2 Índices clínicos para la extubación . . . . .	29
2.2.5.3 Ensayos de desconexión . . . . .	30

2.3	Interacción cardiorespiratoria . . . . .	32
2.3.1	Fisiología de la interacción cardiorespiratoria . . . . .	32
2.3.2	Respiración Periódica y Cheyne-Stokes . . . . .	34
2.3.2.1	Cambios en el volumen pulmonar . . . . .	36
2.3.2.2	Cambios cardiovasculares . . . . .	37
2.3.2.3	Efecto Brody en el registro del ECG . . . . .	38
2.4	Bases de datos . . . . .	39
2.4.1	Base de datos HERIS . . . . .	40
2.4.2	Base de datos WEANDB . . . . .	42
2.5	Resumen . . . . .	44
<b>3</b>	<b>Procesado y caracterización de las señales cardíaca, de presión sanguínea y respiratoria</b>	<b>47</b>
3.1	Señal electrocardiográfica . . . . .	48
3.1.1	Preprocesado de la señal ECG . . . . .	48
3.1.2	Extracción de la serie temporal RR y el complejo QRS . . . . .	49
3.1.3	Extracción de las pendientes del complejo QRS . . . . .	50
3.2	Señal de presión sanguínea . . . . .	51
3.2.1	Preprocesado de la señal de presión sanguínea . . . . .	52
3.2.2	Extracción de las series temporales . . . . .	54
3.3	Señal de flujo respiratorio . . . . .	55
3.3.1	Detección de los puntos significativos . . . . .	56
3.3.2	Extracción de las series temporales . . . . .	58
3.3.3	Cálculo de la envolvente . . . . .	59
3.3.4	Estimación del índice de modulación . . . . .	61
3.3.5	Validación de los algoritmos . . . . .	62
3.4	Señal de volumen respiratorio . . . . .	64
3.4.1	Preprocesado de la señal . . . . .	65
3.4.2	Extracción de las series temporales . . . . .	67
3.5	Resumen . . . . .	68
<b>4</b>	<b>Técnicas de clasificación y análisis estadístico</b>	<b>71</b>
4.1	Reconocimiento de patrones . . . . .	72
4.2	Entrenamiento supervisado y no supervisado . . . . .	73
4.3	Reducción de dimensionalidad . . . . .	74
4.3.1	Extracción de características . . . . .	75
4.3.2	Selección de características . . . . .	75
4.4	Técnicas de clasificación . . . . .	76
4.4.1	Análisis discriminante . . . . .	76
4.4.2	K vecinos más cercanos . . . . .	77
4.4.3	Máquinas de soporte vectorial . . . . .	77

4.4.3.1	Casos separables . . . . .	78
4.4.3.2	Casos no separables . . . . .	81
4.4.3.3	Casos no lineales . . . . .	82
4.4.4	<i>Clustering K-means</i> . . . . .	84
4.5	Medidas de evaluación . . . . .	85
4.5.1	Coefficiente de Fisher . . . . .	85
4.5.2	Matriz de confusión . . . . .	86
4.5.3	Curvas ROC . . . . .	88
4.6	Métodos de validación . . . . .	89
4.7	Resumen . . . . .	91
<b>5</b>	<b>Interacción cardiorrespiratoria en pacientes con cardiomiopatía</b>	<b>93</b>
5.1	Caracterización de las señales en el dominio temporal y frecuencial . . . . .	96
5.1.1	Caracterización de la señales en el dominio temporal . . . . .	96
5.1.2	Análisis Espectral . . . . .	99
5.1.3	Extracción de características temporales y frecuenciales . . . . .	101
5.2	Clasificación en función del índice de modulación . . . . .	103
5.2.1	Índice de modulación . . . . .	103
5.2.2	Análisis estadístico . . . . .	106
5.3	Agrupación de pacientes en <i>clusters</i> . . . . .	113
5.3.1	Descripción de la información clínica . . . . .	114
5.3.2	<i>K-means</i> aplicado a los parámetros característicos de las señales . . . . .	115
5.4	Caracterización en función de la fracción de eyección ventricular . . . . .	118
5.4.1	Clasificación de los pacientes . . . . .	119
5.4.1.1	Análisis Estadístico . . . . .	121
5.5	Discusión y conclusiones . . . . .	123
<b>6</b>	<b>Clasificación de pacientes en proceso de extubación</b>	<b>127</b>
6.1	Base de datos . . . . .	130
6.2	Metodología . . . . .	131
6.2.1	Estimación Espectral . . . . .	132
6.2.2	Extracción de características . . . . .	134
6.2.3	Reducción de dimensionalidad . . . . .	136
6.2.4	Clasificación . . . . .	138
6.3	Resultados de la clasificación de los pacientes . . . . .	139
6.3.1	Evaluación del clasificador S-Class . . . . .	140
6.3.2	Evaluación del clasificador F-Class . . . . .	143
6.3.3	Comparación de los métodos de clasificación . . . . .	146
6.4	Discusión y conclusiones . . . . .	147

---

<b>7</b>	<b>Recurrence Plot</b>	<b>151</b>
7.1	Introducción . . . . .	151
7.2	Recurrence plot . . . . .	152
7.2.1	Definición de recurrencia . . . . .	152
7.2.2	Cross recurrence plot . . . . .	156
7.2.3	Joint recurrence plot . . . . .	156
7.2.4	Análisis de cuantificación de recurrencia (RQA) . . . . .	157
7.2.4.1	Medidas basadas en las líneas diagonales . . . . .	158
7.2.4.2	Medidas basadas en las líneas verticales . . . . .	160
7.3	Aplicación clínica: WEANDB . . . . .	161
7.3.1	Selección de $\varepsilon$ . . . . .	163
7.3.2	Análisis de los parámetros RQA . . . . .	171
7.3.3	Clasificación SVM . . . . .	175
7.4	Discusión y conclusiones . . . . .	177
<b>8</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>181</b>
8.1	Fallo cardíaco crónico . . . . .	184
8.2	Destete de la ventilación mecánica . . . . .	187
8.3	Extensiones futuras . . . . .	190
	<b>Bibliografía</b>	<b>191</b>
	<b>Publicaciones derivadas de la tesis</b>	<b>209</b>

# Índice de Tablas

2.1	Consideraciones clínicas para la evaluación de los pacientes previo a la prueba de respiración espontánea [1] . . . . .	30
2.2	Valor medio y desviación estándar de los parámetros clínicos de los pacientes de la base de datos HERIS . . . . .	41
4.1	Matriz de confusión . . . . .	86
5.1	Descripción de los parámetros extraídos de la señal ECG . . . . .	96
5.2	Descripción de los series temporales extraídas de la señal de presión sanguínea . . . . .	97
5.3	Descripción de los parámetros extraídos de la señal de flujo respiratorio . . . . .	98
5.4	Descripción de los parámetros extraídos de la señal de volumen respiratorio . . . . .	99
5.5	Descripción de los valores obtenidos para cada parámetro extraído de cada señal en el dominio temporal y frecuencial . . . . .	102
5.6	Distribución de los niveles de porcentajes de modulación ( $M\%$ ) aplicados a la señal de flujo respiratorio . . . . .	104
5.7	Valor medio e intervalos de confianza al 95% ( $IC$ ) de los parámetros clínicos para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH) . . . . .	105
5.8	Valor medio e intervalos de confianza al 95% ( $IC$ ) de los parámetros espectrales de EELV y $V_{Dp}$ para los grupos no modulados (GN) y muy modulados (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	109
5.9	Valor medio e intervalos de confianza al 95% ( $IC$ ) de los parámetros espectrales de $I_{US}$ , $I_{UDS}$ y HRV para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	110
5.10	Valor medio e intervalos de confianza al 95% ( $IC$ ) de los parámetros de la MSC entre ENV-EELV y ENV- $V_{Dv}$ para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	111

5.11	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros de la MSC entre ENV- $I_{US}$ , ENV- $I_{DS}$ y ENV-HRV para los grupos GN y GH, que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	112
5.12	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros de la MSC entre ENV- $BP_{sl}$ y ENV-BPA para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	113
5.13	Descripción de los parámetros clínicos analizados en los <i>clusters</i> . . . . .	114
5.14	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros clínicos comparando los grupos obtenidos para $K = 2$ , calculadas a partir de $I_{US}$ , $I_{UDS}$ y HRV, que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	116
5.15	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros clínicos comparando los grupos obtenidos para $K = 2$ , calculadas a partir de $BP_{sl}$ y BPA, que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	117
5.16	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) del índice de modulación $M$ a partir de las MSC, comparando los grupos obtenidos para $K = 2$ , que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	118
5.17	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de la descripción clínica de los grupos de bajo riesgo (LR) y alto riesgo (HR) . . . . .	120
5.18	Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros temporales y espectrales de $BP_{sl}$ , BPA, y $1/T_{SS}$ comparando los grupos de bajo riesgo (LR) y alto riesgo (HR), que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor) . . . . .	122
6.1	Descripción clínica de los pacientes de la base de datos WEANDB expresados en valores de media y desviación estándar, número y porcentaje . . . . .	131
6.2	Parámetros espectrales extraídos de las señales de HRV, FLW, y MSC . . . . .	134
6.3	Relaciones de potencia entre las diferentes bandas frecuenciales para PSD de HRV y la MSC . . . . .	135
6.4	Número de $PC$ , varianza capturada, número de $K$ vecinos considerando las diferentes señales espectrales . . . . .	141
6.5	Precisión (Acc), sensibilidad (Se), y especificidad (Sp) obtenida para las clasificaciones de los diferentes grupos, aplicando PCA a las señales espectrales . . . . .	142
6.6	Número de pacientes bien y mal clasificados respecto al total de pacientes, y el valor medio del porcentajes de pertenencia . . . . .	143

6.7	Precisión (Acc), sensibilidad (Se), y especificidad (Sp) obtenida para las clasificaciones de los diferentes grupos, aplicando SFFS a las características de las señales espectrales . . . . .	144
6.8	Media y desviación estándar de las características más seleccionadas para cada clasificación usando el método de SFFS . . . . .	145
6.9	$p$ -valores de las características más seleccionadas por el SFFS para los diferentes grupos de clasificación . . . . .	146
7.1	Media $\pm$ desviación estándar de los parámetros RQA y del área bajo la curva ROC (AUC) calculados en las <i>RM</i> , para HRV, $T_{Tot}$ , $T_I$ y la señal de ruido blanco (WGN) considerando el valor óptimo de $\varepsilon$ . . .	167
7.2	Media $\pm$ desviación estándar de los parámetros RQA y del área bajo la curva ROC (AUC) calculados en las <i>CRM</i> , para HRV, $T_{Tot}$ , $T_I$ y la señal de ruido blanco (WGN) considerando el valor óptimo de $\varepsilon$ . . .	169
7.3	Media $\pm$ desviación estándar de los parámetros RQA y del área bajo la curva ROC (AUC) calculados en las <i>JRM</i> , para HRV, $T_{Tot}$ , $T_I$ y la señal de ruido blanco (WGN) considerando el valor óptimo de $\varepsilon$ . . .	171
7.4	Media $\pm$ desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de RP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GF . . . . .	172
7.5	Media $\pm$ desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de RP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GR . . . . .	173
7.6	Media $\pm$ desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de CRP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GF . . . . .	174
7.7	Media $\pm$ desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de JRP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GF . . . . .	175
7.8	Media $\pm$ desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de JRP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GFR . . . . .	175
7.9	Precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) estimados en los parámetros RQA en las matrices de RP . . . . .	176
7.10	Precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) estimados en los parámetros RQA en las matrices de CRP . . . . .	177
7.11	Precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) estimados en los parámetros RQA en las matrices de JRP . . . . .	177



# Índice de Figuras

2.1	Estructura del corazón (adaptada de [2]). . . . .	11
2.2	Representación de un electrocardiograma normal (adaptada de [2]). . .	12
2.3	Registro de la actividad eléctrica del corazón durante el ciclo cardíaco: (a) células cardíacas en reposo, (b) despolarización auricular, (c) im- pulso eléctrico pasando por el nodo AV, (d)-(g) despolarización ventri- cular, (h) repolarización ventricular , y (i) células cardíacas nuevamente en reposo (adaptada de [3]). . . . .	13
2.4	Eventos del ciclo cardíaco registrado en las señales de presión aórtica, presión auricular, presión ventricular, volumen ventricular, relaciones con el electrocardiograma y el fonocardiograma (adaptada de [2]). . .	14
2.5	Descripción de los puntos máximos y mínimos de una señal de presión sanguínea. . . . .	15
2.6	Gráfica de los volúmenes y capacidades pulmonares, basados en el re- gistro de una espirometría (adaptada de [4]). . . . .	21
2.7	Señal de volumen respiratorio adquirido mediante bandas pletismográ- ficas. . . . .	22
2.8	Señal de flujo respiratorio registrada mediante pneumotacógrafo conec- tada a una mascarilla. . . . .	23
2.9	Representación esquemática del sistema de control de la interacción cardiorespiratoria (adaptada de [5]). . . . .	34
2.10	Representación esquemática del sistema retroalimentado de control del sistema cardiorespiratorio en pacientes con respiración periódica (adap- tada de [6]). . . . .	36
2.11	Proceso de desconexión de la ventilación mecánica mediante la prueba de tubo en T, aplicado a los pacientes de la base de datos WEANDB. . . . .	43
3.1	(a) Señal ECG original y línea base a través de interpolación de los puntos isoeletricos estimados a partir de la onda R, y (b) Señal ECG una vez eliminada la línea base. . . . .	49
3.2	Pendientes de subida y bajada, $I_{US}$ y $I_{DS}$ respectivamente, de las rectas ajustadas al complejo QRS, en los puntos de máxima pendiente. . . . .	51

3.3	(a) Señal original de presión sanguínea que contiene un segmento de calibración, (b) y (c) tramos de señal anterior y posterior a la calibración y sus respectivas funciones $w(n)$ , y (d) señal reconstruida. . . . .	54
3.4	Parámetros característicos extraídos de la señal de BP. . . . .	55
3.5	(a) $SSp$ y $SSn$ , (b) $SSF$ y puntos máximos, y (c) señal FLW y puntos de máxima inspiración. . . . .	57
3.6	Parámetros extraídos de la señal flujo respiratorio. . . . .	59
3.7	(a) Señal FLW simulada, $ENV_{ins}$ , y $ENV_{esp}$ , (b) Valores de $M$ estimados para cada ciclo de la envolvente. . . . .	63
3.8	Señal de FLW y sus envolventes, y el valor de $M$ a lo largo del tiempo (a-b) para un paciente no modulado, (c-d) para un paciente modulado.	64
3.9	(a) Señal VOL original y línea base estimada a través de interpolación de los puntos isoeléctricos, y (b) Señal VOL filtrada y eliminada la línea base. . . . .	66
3.10	Parámetros extraídas de la señal VOL. . . . .	68
4.1	Modelo del método estadístico para el reconocimiento de patrones (adaptada de [7]). . . . .	72
4.2	Clasificación lineal de dos categorías aplicando SVM (adaptada de [8]).	81
4.3	Curvas ROC de los clasificadores A y B, y sus AUC (adaptada de [9]).	89
5.1	Parámetros extraídos de la señal ECG. . . . .	96
5.2	Parámetros extraídos de la señal de presión sanguínea. . . . .	97
5.3	Parámetros extraídos de la señal flujo respiratorio. . . . .	98
5.4	Parámetros extraídos de la señal volumen respiratorio. . . . .	99
5.5	Ejemplo de las series temporales de un paciente no modulado (izquierda), y un paciente modulado (derecha). De arriba hacia abajo se presentan los parámetros correspondientes a: volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), diferencia entre el volumen de inspiración y espiración ( $V_{D_v}$ ), pendiente de subida del complejo QRS ( $I_{US}$ ), pendiente de bajada del complejo QRS ( $I_{DS}$ ), variabilidad del ritmo cardíaco (HRV), pendiente de la sístole ( $BP_{sl}$ ), y amplitud entre la sístole y diástole (BPA). . . . .	107

5.6	PSD de los parámetros característicos de cada señal y MSC entre estos parámetros y la ENV para un paciente no modulado (izquierda) y un paciente modulado (derecha). De arriba hacia abajo se presentan los parámetros correspondientes a: volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), diferencia entre el volumen de inspiración y espiración ( $V_{D_v}$ ), pendiente de subida del complejo QRS ( $I_{US}$ ), pendiente de bajada del complejo QRS ( $I_{DS}$ ), variabilidad del ritmo cardíaco (HRV), pendiente de la sístole ( $BP_{sl}$ ), y amplitud entre la sístole y diástole (BPA). . . . .	108
5.7	Series temporales y sus espectros de (a) y (b) inverso de los intervalos entre las sístoles, (c) y (d) pendiente entre la diástole y la sístole, y (e) y (f) amplitud entre la diástole y la sístole. . . . .	121
6.1	Clasificación de los pacientes en proceso de extubación mediante un clasificador fKNN, aplicado a las señales y características espectrales.	132
6.2	Estimación espectral de las señales y parámetros extraídos de (a) la señal de HRV, (b) la señal de FLW, y (c) la MSC entre las señales de HRV y FLW. . . . .	136
6.3	Curva ROC comparando los clasificadores S-Class y F-Class. . . . .	147
7.1	(a) $DM$ y (b) $RM$ calculadas de la serie de datos correspondiente a la duración del ciclo respiratorio, reconstruida en fase con $m=6$ y $\tau=1$ .	154
7.2	Gráficas del ajuste de la distribución de probabilidad de los parámetros RQA calculados de la serie temporal $T_{Tot}$ y del WGN, y la gráfica de la curva ROC comparativa de estas dos series de datos. La $RM$ fueron calculadas para $m = 6$ , $\tau = 1$ , y $\varepsilon$ igual al 25% de $DM_m$ . . . . .	164
7.3	Media $\pm$ desviación estándar de los parámetros RQA calculados en las $RM$ de HRV, $T_{Tot}$ , $T_I$ y WGN en función de los porcentajes de $DM_m$ .	166
7.4	Media $\pm$ desviación estándar de los parámetros RQA calculados en las $CRM$ de HRV- $T_I$ , HRV- $T_{Tot}$ y WGN en función de los porcentajes de $DM_m$ . . . . .	168
7.5	Media $\pm$ desviación estándar de los parámetros RQA calculados en las $JRM$ de HRV- $T_I$ , HRV- $T_{Tot}$ y WGN en función de los porcentajes de $DM_m$ . . . . .	170



# Lista de Abreviaciones y Símbolos

%EF	Fracción de eyección ventricular
$\epsilon$	Del inglés <i>embedding dimension</i>
Acc	Precisión, del inglés <i>accuracy</i>
AM	Modulación por amplitud, del inglés <i>amplitude modulated</i>
AUC	Área bajo la curva, del inglés <i>area under the curve</i>
BMI	índice de masa corporal, del inglés <i>body mass index</i>
BP	Presión sanguínea, del inglés <i>blood pressure</i>
BPA	Amplitud de la presión sanguínea, del inglés <i>blood pressure amplitude</i>
$BP_{SL}$	Pendiente de subida de la sístole en la señal de presión sanguínea
CFR	Capacidad funcional residual
CI	Capacidad inspiratoria
CPT	Capacidad pulmonar total
CRP	Del inglés <i>cross recurrence plot</i>
CV	Capacidad Vital
CHF	Fallo cardíaco crónico, del inglés <i>chronic heart failure</i>
$CO_2$	Dióxido de carbono

CPSD	Densidad espectral de potencia cruzada, del inglés <i>cross power spectral density</i>
CSR	Respiración Cheyne-Stokes, del inglés <i>Cheyne-Stokes respiration</i>
DET	Determinismo
DIA	Diástole
DCM	Cardiomiopatía dilatada, del inglés <i>dilated cardiomyopathy</i>
DM	Matriz de distancias, del inglés <i>distance matrix</i>
ECG	Electrocardiograma
EELV	Volumen pulmonar al final de una espiración, del inglés <i>end expiratory lung volume</i>
EILV	Volumen pulmonar al final de una inspiración, del inglés <i>end inspiratory lung volume</i>
$E_{max}$	Puntos de mínima espiración
ENTR	Entropía
ENV	Envolvente
fKNN	<i>fuzzy</i> K vecinos más cercanos, del inglés <i>fuzzy K nearest neighbor</i>
FLW	Flujo respiratorio
$f_p$	Frecuencia de pico
GE	Grupo éxito
GF	Grupo fracaso
GH	Grupo muy modulado
GN	Grupo no modulado
GR	Grupo reintubado
HF	Altas frecuencias, del inglés <i>high frequency</i>

---

HRV	Variabilidad del ritmo cardíaco, del inglés <i>heart rate variability</i>
IC	Intervalo de confianza
ICM	Cardiomiopatía isquémica, del inglés <i>ischemic cardiomyopathy</i>
$I_{DS}$	Pendiente de bajada del complejo QRS
$I_{max}$	Puntos de máxima inspiración
IPFM	Pulso integral de frecuencia modulada, del inglés <i>integral pulse frequency modulation</i>
IQR	Rango intercuartil, del inglés <i>interquartile range</i>
$I_{US}$	Pendiente de subida del complejo QRS
JRP	Del inglés <i>joint recurrence plot</i>
KNN	K vecinos más cercanos, del inglés <i>K nearest neighbor</i>
LAM	Laminaridad
LF	Bajas frecuencias, del inglés <i>low frequency</i>
LVDD	diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, del inglés <i>left ventricular diastolic diameter</i>
LVEF	fracción de eyección del ventrículo izquierdo, del inglés <i>left ventricular ejection fraction</i>
M	Índice de modulación AM
MSC	Magnitud de la coherencia al cuadrado, del inglés <i>magnitude squared coherence</i>
MVDR	Respuesta sin distorsión de mínima varianza, del inglés <i>minimum variance distortionless response</i>
NYHA	Del inglés <i>New York Heart Association</i>
$O_2$	Oxígeno
$P_a$	Área bajo la curva de potencia

---

$PaCO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono
$PaO_2$	Presión parcial de oxígeno
PB	Respiración periódica, del inglés <i>periodic breathing</i>
PCA	Análisis de componentes principales, del inglés <i>principal component analysis</i>
PEEP	Presión positiva al final de la espiración, del inglés <i>positive end expiratory pressure</i>
$P(l)$	Función del histograma de las líneas diagonales
$P_m$	Potencia media
$P_p$	Potencia de pico
ProBNP	Péptido natriurético cerebral, del inglés <i>brain natriuretic peptide</i>
PSD	Densidad espectral de potencia, del inglés <i>power spectral density</i>
REC	Tasa de recurrencia
RM	Matriz de recurrencia, del inglés <i>recurrence matrix</i>
RMS	Valor cuadrático medio, del inglés <i>root mean square</i>
ROC	Característica operativa del receptor, del inglés <i>receiver operating characteristic</i>
RP	Del inglés <i>recurrence plot</i>
RQA	Análisis de cuantificación de recurrencia, del inglés <i>recurrence quantification analysis</i>
SA	Nodo sinoauricular
SBT	Prueba de respiración espontánea, del inglés <i>spontaneous breathing test</i>

---

SD	Desviación estándar, del inglés <i>standard deviation</i>
Se	Sensibilidad, del inglés <i>sensitivity</i>
SFS	Selección secuencial de características, del inglés <i>sequential forward selection</i>
Sk	Asimetría, del inglés <i>skewness</i>
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SO <sub>2</sub>	Saturación de oxígeno en sangre
Sp	Especificidad, del inglés <i>specificity</i>
SSF	función de la sumatoria de la pendiente, del inglés <i>summatory slope function</i>
SVM	Máquinas de soporte vectorial, del inglés <i>support vector machine</i>
SYS	Sístole
T <sub>SS</sub>	Tiempo entre sístole sucesivas
T <sub>E</sub>	Tiempo de espiración
T <sub>I</sub>	Tiempo de inspiración
T <sub>Tot</sub>	Tiempo de duración del ciclo respiratorio
V <sub>D</sub>	Diferencia del volumen inspiración y espiración en un mismo ciclo
V <sub>E</sub>	Volumen de espiración
V <sub>I</sub>	Volumen de inspiración
VLF	Muy bajas frecuencias, del inglés <i>very low frequency</i>
VOL	Volumen respiratorio
VR	Volumen de residual
VRE	Volumen de reserva espiratoria

VRI	Volumen de reserva inspiratoria
VT	Volumen tidal
WGN	Ruido blanco gaussiano, del inglés <i>white gaussian noise</i>

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1 Introducción de la tesis

En este estudio se propone el análisis del comportamiento cardíaco, respiratorio, y la interacción cardiorespiratoria en pacientes con fallo cardíaco crónico, y en pacientes en proceso de extubación. Para ello propone trabajar con la base de datos HERIS de pacientes diagnosticados con cardiomiopatía dilatada e isquémica, y con la base de datos WEANDB de pacientes en proceso de extubación, sometidos a la prueba de tubo en T para la desconexión. Se propone la caracterización de los pacientes, y la extracción de índices que aportan información para el correcto diagnóstico clínico.

El fallo cardíaco crónico (CHF) es una enfermedad que ha incrementado su incidencia durante los últimos años, siendo considerada la epidemia del siglo XXI. A pesar de los avances obtenidos los índices de mortalidad causados por el CHF se mantienen aún muy altos. Es muy importante desarrollar métodos más eficientes y menos complejos que permitan una correcta evaluación del riesgo que sufren estos pacientes.

La cardiomiopatía es una enfermedad del músculo cardíaco que afecta la tonici-

dad del miocardio y reduce la capacidad de bombeo del corazón, siendo esta una de las causas del desarrollo CHF. Pacientes con fallo cardíaco crónico a menudo también presentan cambios en el comportamiento respiratorio, realizando aumentos y disminuciones periódicas del volumen de tidal, conocido como patrones de respiración periódica (PB). Durante este tipo de respiración se pueden notar cambios en el comportamiento cardiovascular reflejados en la frecuencia cardíaca y en la presión sanguínea. La presencia de PB en pacientes con CHF puede llegar hasta el 70% de incidencia, y está directamente asociado con un incremento de la mortalidad.

La ventilación mecánica es un soporte temporal que asegura el intercambio de gases manteniendo una correcta ventilación alveolar, siendo el principal tratamiento médico para sujetos con fallo respiratorio agudo. El destete, conocido también como *weaning*, es el proceso de transferencia del trabajo respiratorio desde el ventilador mecánico al paciente permitiéndole recuperar la respiración espontánea. Varios estudios han propuestos diferentes parámetros clínicos a considerarse para la selección de pacientes candidatos al destete, pero ninguno de estos parámetros asegura una correcta recuperación del paciente siendo este uno de los mayores problemas en la práctica clínica.

Un alto porcentaje de pacientes que superan con éxito la prueba de extubación de tubo en T, son reconectados antes de las 48 horas. El porcentaje de estos pacientes reintubados puede variar entre el 6% y el 47%, dependiendo de la población. Un fallo en el ensayo de destete puede prolongar los días de ventilación mecánica y por tanto el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Los médicos deben valorar cuidadosamente los beneficios de una pronta desconexión frente a los riesgos de una prematura retirada del soporte respiratorio. Un retraso innecesario en el destete se asocia con un significativo aumento en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes,

mientras que una prematura desconexión, es igual de contraproducente en su recuperación, presentando problemas para restablecer las vías aéreas artificiales y por tanto comprometiendo el intercambio de gases.

## 1.2 **Objetivos de la tesis**

El principal objetivo de esta tesis es el análisis y la caracterización del comportamiento del sistema cardiovascular, del sistema respiratorio y de la interacción cardiorrespiratoria en pacientes con fallo cardíaco crónico y en pacientes asistidos mediante ventilación mecánica, que están en proceso de extubación. Se propone la extracción de información que permita introducir un mayor conocimiento al comportamiento fisiológico de los sistemas relacionados con estos procesos clínicos, y que ayude de forma directa a un correcto diagnóstico y estratificación de estos pacientes, y consecuentemente a la adecuación de su tratamiento.

Para alcanzar el objetivo principal de esta tesis se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Análisis de diferentes métodos de procesamiento para la caracterización de las señales cardiovasculares y respiratorias. Propuesta de nuevas técnicas para el delineado de las señales y la detección de puntos significativos que permitan la extracción de parámetros que caractericen el comportamiento de estas señales.
- Análisis de los diferentes métodos de caracterización y obtención de parámetros que describan el comportamiento cardíaco, respiratorio y la interacción cardiorrespiratoria de los pacientes objeto de estudio. Se propone la utilización de técnicas de análisis estadísticos en el dominio del tiempo, análisis espectrales, y técnicas no lineales basadas en las gráficas de recurrencia.

- Análisis comparativo de las características obtenidos del estudio individual de los sistemas cardiovascular, respiratorio, y de los parámetros obtenidos del estudio de la interacción cardiorespiratoria. Elaboración de un análisis multivariante y la generación de modelos de clasificación en base a estos parámetros para cuantificar su capacidad de clasificación y estratificación de estos pacientes.
- Obtención de parámetros que provean información relevante sobre el comportamiento cardiorespiratorio de los pacientes en proceso de extubación. Estos parámetros deben ayudar a la discriminación entre los sujetos con un destete exitoso, sujetos que fallaron el test del destete, y los sujetos que siendo exitosos antes de 48 horas deben ser reconectados al respirador.
- Obtención de parámetros que permitan la caracterización del comportamiento cardiorespiratorio de pacientes con fallo cardíaco crónico, y que provean información para la estratificación de riesgo de estos pacientes.

### 1.3 Organización de la tesis

Esta tesis ha sido organizada por capítulos de la siguiente manera:

**Capítulo 2: *Sistemas cardiovascular y respiratorio*.** Se presenta una visión general del comportamiento del sistema cardíaco, respiratorio y su interacción. Se realiza una descripción breve del fallo cardíaco crónico y su influencia en el comportamiento de la respiración periódica. También se realiza una descripción del estado del arte del proceso de extubación y los principales métodos para realizar un proceso de destete. Este capítulo se complementa con la descripción de las bases de datos HERIS y WEANDB incluyendo información de sus registros y un resumen de las

variables clínicas de los paciente.

**Capítulo 3: *Procesado y caracterización de las señales cardíaca, de presión sanguínea y respiratoria.*** En este capítulo se explican las técnicas empleadas para el procesamiento de las señales cardiorespiratorias que permiten la caracterización de estas señales y la extracción de sus series temporales. Se hace especial referencia a los algoritmos de delineado de las señales, y su uso para la detección de los puntos significativos de cada señal. En el caso particular de la señal de flujo respiratorio se propone un método para el calculo del índice de modulación en pacientes con respiración periódica.

**Capítulo 4: *Técnicas de clasificación y análisis estadístico.*** Se realiza una introducción a los principales temas de reconocimiento de patrones y clasificadores. Se hace especial referencia al método de clasificación basado en Maquinas de Soporte Vectorial, y las métrica usadas para la evaluación univariante y multivariante de las características extraídas de los patrones de comportamiento cardíaco, respiratorio y cardiorespiratorio..

**Capítulo 5: *Interacción cardiorespiratoria en pacientes con cardiomiopatía.*** En este capitulo se estudia el comportamiento cardiorespiratorio de pacientes con fallo cardíaco crónico producido por cardiomiopatía isquémica o dilatada. Las señales cardiovasculares y respiratorias son caracterizadas a partir de la extracción de parámetros temporales y espectrales. En la primera parte del estudio los pacientes son clasificados en base al índice de modulación extraído de la señal de flujo respiratorio, y en función de esta clasificación se hace un análisis estadístico del resto de parámetros. Para la siguiente parte del estudio se realiza una clasificación no supervisada a partir de los parámetros de cada una de las señal y se analiza el comportamiento de los parámetros clínicos. Finalmente, se centra el estudio en el comportamiento de la

señal de presión sanguínea considerando los grupos de alto y bajo riesgo.

**Capítulo 6: *Clasificación de pacientes en proceso de extubación.*** En este estudio se propone evaluar la contribución de las componentes espectrales de la variabilidad del ritmo cardíaco, de la señal de flujo respiratorio, y de su coherencia espectral para la identificación de pacientes exitosos en el test de respiración espontánea, los pacientes que fracasan en el test, y los pacientes que superan el test y pueden mantener la respiración espontánea pero antes de 48 h tienen que ser reintubados y reconectados al respirador mecánico. Para la clasificación de estos pacientes se propone un análisis de componentes principales sobre las señales espectrales, para posteriormente usar un clasificador *fuzzy* K vecinos más cercanos.

**Capítulo 7: *Recurrence Plot.*** Aplicando las técnicas *recurrence plot*, *cross recurrence plot* y *joint recurrence plot* se propone caracterizar el comportamiento no lineal de las series temporales extraídas de las señales cardíaca y respiratoria de los pacientes en proceso de extubación. Se realizó un estudio basado en el análisis de las curvas ROC para la correcta selección de los parámetros de reconstrucción del espacio de fase para el cálculo de las matrices de recurrencia. Finalmente, aplicando un clasificador basado en las máquinas de soporte vectorial se realiza una clasificación de los pacientes, con el objetivo de valorar la información que aportan los parámetros extraídos.

**Capítulo 8: *Discusión y conclusiones.*** Los resultados y contribuciones de esta tesis son resumidos en este capítulo. Adicionalmente, se presentan varias extensiones futuras que se pueden derivar de esta tesis.

**Publicaciones derivadas de la tesis.** Al final de este documento se presentan las publicaciones que han sido producto del desarrollo de esta tesis doctoral.

Esta tesis ha sido financiada parcialmente por las ayudas TEC2007-6363, TEC2007-68076-C02-01, TEC2010-21703-C03-01, y TEC2010-20886-C02-01 del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España.



# Capítulo 2

## Sistemas cardiovascular y respiratorio

### 2.1 Sistema cardiovascular

La principal función del sistema cardiovascular, es mantener un correcto intercambio de nutrientes y oxígeno que asegure un correcto funcionamiento de las células y su supervivencia. A la vez que nutre a las células se encarga de recoger los desechos metabólicos y el dióxido de carbono ( $CO_2$ ), productos de la actividad celular, que serán eliminados a través de los riñones en la orina, y por los pulmones en el aire exhalado. Adicionalmente, el sistema cardiovascular participa en la defensa del organismo transportando las células y proteínas del sistema inmunológico, regula la temperatura corporal, transporta hormonas, etc.

### 2.1.1 Fisiología del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón, los vasos sanguíneos, la sangre, el sistema linfático, y la médula ósea. Se define a la sangre como un tejido conjuntivo fluido que está compuesto por una parte sólida formada por los glóbulos rojos, blancos, y las plaquetas; y por una fase líquida formada por el plasma. Los vasos sanguíneos están compuestos por las arterias que se encargan del transporte de la sangre oxigenada a los órganos, las venas que se encargan del retornar de la sangre con  $CO_2$  y desechos metabólicos, y los capilares que comunican las venas con las arterias.

El corazón es uno de los principales órganos en el sistema cardiovascular (Figura 2.1). Su funcionamiento está dividido en dos partes: la parte derecha encargada de bombear sangre con un alto contenido de  $CO_2$  hacia los pulmones para la eliminación de este compuesto y la captación de oxígeno; y la parte izquierda que bombea sangre rica en oxígeno  $O_2$  hacia los órganos periféricos. Tanto la parte derecha como la izquierda del corazón están formadas por dos cámaras pulsátiles conocidas como aurícula y ventrículo. La sangre venosa llega a la aurícula derecha mientras que la sangre procedente de los pulmones llega a la aurícula izquierda. Durante la contracción auricular la sangre pasa de las aurículas a los respectivos ventrículos, para posteriormente, con una contracción ventricular la sangre alojada en el ventrículo derecho sube a los pulmones, mientras que la sangre en el ventrículo izquierdo es expulsada hacia el resto de órganos. Este ciclo cardíaco empieza con un potencial de acción generado espontáneamente en el nodo sinoauricular (SA) que se propaga por las aurículas, para pasar luego a los ventrículos donde se genera la contracción muscular que produce la acción del bombeo.

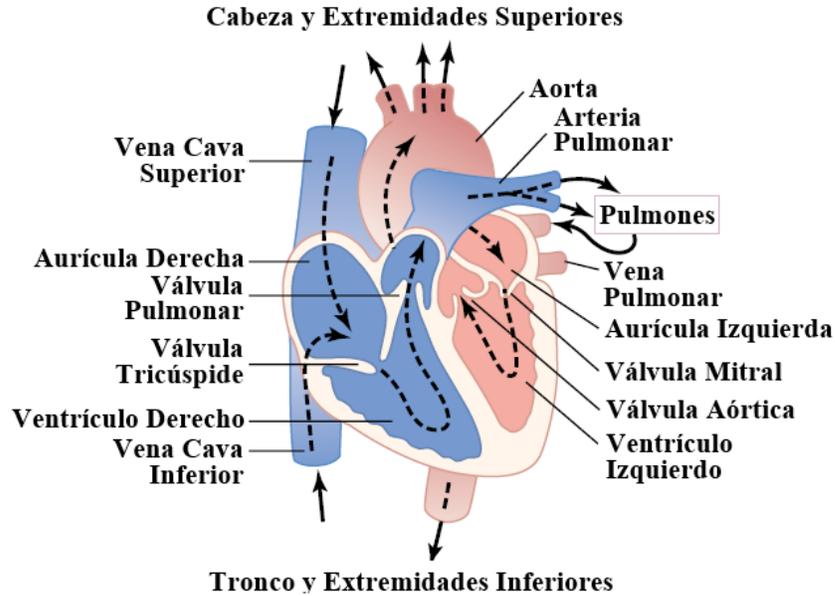
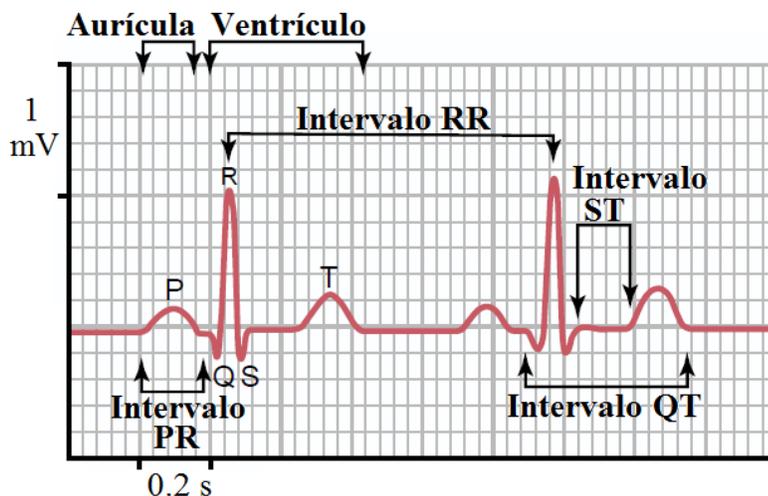


Figura 2.1 Estructura del corazón (adaptada de [2]).

### 2.1.1.1 Actividad eléctrica del corazón

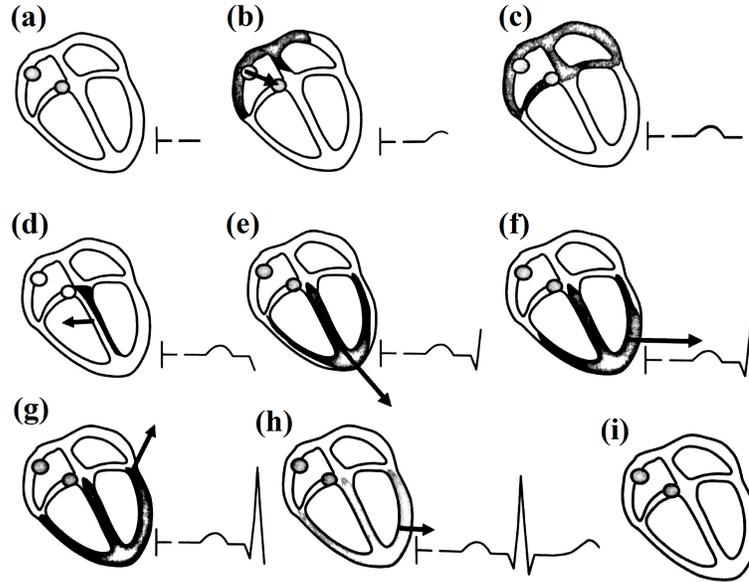
La actividad eléctrica del corazón se representa por medio del electrocardiograma (ECG o EKG). Un ECG normal está compuesto por la onda P, las ondas Q, R y S que forman el complejo QRS, y la onda T. El tiempo transcurrido entre dos ondas R consecutivas se define como el intervalo RR; en base a esta medida se puede construir el tacograma y calcular la variabilidad del ritmo cardíaco [10]. En la Figura 2.2 se puede observar una representación gráfica de un ECG normal y las ondas que lo componen.



**Figura 2.2** Representación de un electrocardiograma normal (adaptada de [2]).

El electrocardiograma está compuesto por la suma de diferentes ondas provenientes de la actividad eléctrica de las diferentes zonas del corazón a lo largo del tiempo. La onda P y el complejo QRS son ondas producidas por la despolarización de las aurículas y de los ventrículos, respectivamente. La onda T es producida por la repolarización de los ventrículos después de la despolarización (ver Figura 2.3).

El ritmo cardíaco normal está entre los 60-100 latidos por minuto. El intervalo P-Q comprendido entre la onda P y la onda Q, normalmente tiene una duración de 0.16 segundos. La contracción ventricular y su repolarización definida por el el intervalo Q-T normalmente tiene una duración de 0.35 segundos.



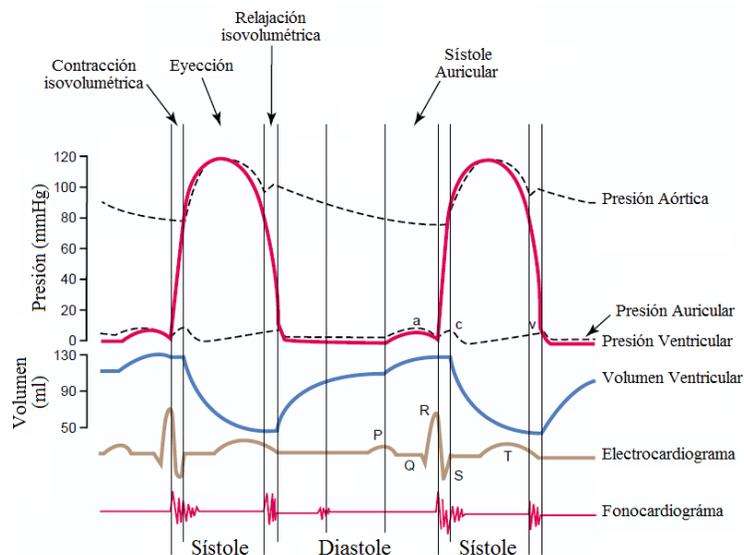
**Figura 2.3** Registro de la actividad eléctrica del corazón durante el ciclo cardíaco: (a) células cardíacas en reposo, (b) despolarización auricular, (c) impulso eléctrico pasando por el nodo AV, (d)-(g) despolarización ventricular, (h) repolarización ventricular, y (i) células cardíacas nuevamente en reposo (adaptada de [3]).

### 2.1.1.2 Presión sanguínea

El ciclo cardíaco puede ser dividido en dos periodos: un periodo de contracción que permite la expulsión de la sangre contenida en las cavidades del corazón, conocida como sístole; y un periodo de relajación en el que el corazón se llena de sangre, conocido como diástole. La sangre ingresa directamente de las venas a las cavidades auriculares, y un 80% de esta sangre alojada en las aurículas pasa directamente a los ventrículos. Durante la sístole auricular el restante 20% de la sangre pasa de las aurículas hacia los ventrículos. Una vez a terminado la sístole auricular, las válvulas entre las aurículas y ventrículos se cierran y se produce la sístole ventricular. Cuando la presión en el ventrículo supera ligeramente los 80 *mmHg*, por causa de la sístole

ventricular, se expulsa alrededor del 70% de la sangre acumulada en los ventrículos, en un tercio del periodo total de eyección. Durante los siguientes dos tercios del periodo total de la contracción ventricular se expulsará el restante 30% de la sangre acumulada en los ventrículos. Posterior a la sístole ventricular inicia el periodo de relajación ventricular, permitiendo el descenso de la presión intraventricular hasta el nivel de la diástole [2].

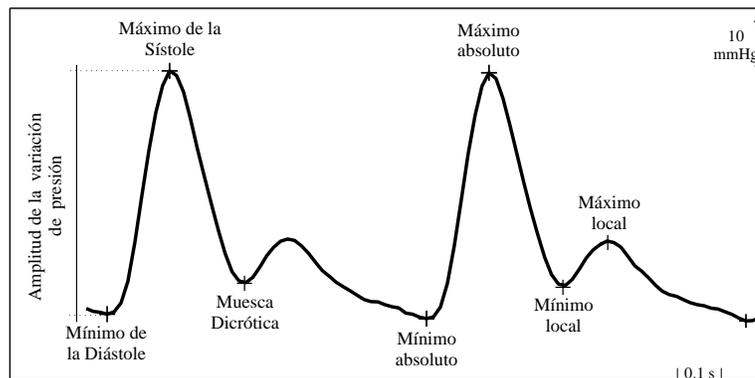
La Figura 2.4 representa esquemáticamente la interacción de las señales de presión aórtica, presión auricular, volumen ventricular, ECG y fonocardiograma registradas durante el ciclo cardíaco. La onda P se produce por la despolarización de la aurícula, causando un aumento en la presión auricular interna. Alrededor de 0.16 segundos después de la onda P aparece el complejo QRS como resultado de la despolarización ventricular, marcando la sístole ventricular. Finalmente, la onda T está relacionada con la fase de repolarización ventricular.



**Figura 2.4** Eventos del ciclo cardíaco registrado en las señales de presión aórtica, presión auricular, presión ventricular, volumen ventricular, relaciones con el electrocardiograma y el fonocardiograma (adaptada de [2]).

El comportamiento hemodinámico puede ser modelado en base a los conceptos de la respuesta de fluidos, permitiendo medidas dinámicas que aportan mayor información a medidas tradicionales tales como la presión venosa central [11]. Este tipo de medidas dinámicas pueden ser obtenidas de las formas de onda de presión arterial. Por ejemplo, la variación de presión sistólica, o la variación de presión de pulso pueden ser usados como predictores del incremento del gasto cardíaco [11]. En conjunto las señales ECG y las medidas dinámica de la variación de presión arterial pueden ayudar a explicar de mejor manera el comportamiento de diferentes patologías cardiovasculares [12].

En las señales continuas de presión arterial se pueden distinguir los principales eventos del ciclo cardiovascular: el máximo punto de presión durante la sístole ventricular, el mínimo punto de presión durante la diástole ventricular, y la muesca dicrótica (*dicrotic notch*) (ver Figura 2.5). La diferencia entre el máximo punto de la sístole y el mínimo de la diástole es la variación de la presión [13, 14]. El punto de mínimo de diástole marca el fin de un ciclo cardíaco y a su vez el inicio del nuevo ciclo.



**Figura 2.5** Descripción de los puntos máximos y mínimos de una señal de presión sanguínea.

### 2.1.2 Fallo cardíaco

El fallo cardíaco se produce cuando el corazón y la musculatura cardíaca son incapaces de mantener el flujo necesario para satisfacer las necesidades del cuerpo. Entre las principales causas de fallo cardíaco se incluye: disminución en la capacidad de contracción del miocardio, daño en las válvulas internas del corazón, enfermedades de la arteria coronaria, presión alta, fibrilación auricular, enfermedades del músculo cardíaco, cardiomiopatía, etc. La gravedad de la enfermedad es estratificada de acuerdo a la dificultad que presentan los pacientes durante el ejercicio físico [15]. Una de las maneras más usadas para la clasificación funcional de los pacientes es la propuesta por la *New York Heart Association* (NYHA), que va desde la clase I para pacientes con problemas cardíacos que no limitan su actividad física, hasta la clase IV para pacientes con limitaciones severas [16, 17].

Para compensar los problemas ocasionados por un reducido gasto cardíaco el sistema nervioso simpático estimula más intensamente la actividad cardíaca durante varios segundos, mientras que el sistema nervioso parasimpático se inhibe, aumentando la actividad cardíaca. Este incremento en la actividad cardíaca produce incremento de la actividad del músculo cardíaco, mayor esfuerzo de contracción y por tanto mayor presión sanguínea daño en la musculatura del corazón y en los vasos periféricos. El fallo cardíaco se puede prolongar durante mucho tiempo, volviéndose crónico. Esta prolongación causa severos daños en el corazón, debido al exceso de la actividad del sistema simpático debilitando la estructura del músculo cardíaco. Adicionalmente, el corazón al no poder bombear adecuadamente la sangre y no producir un gasto cardíaco adecuado, se ve afectado por la retención de fluidos dentro del corazón. Estas condiciones del fallo cardíaco eventualmente conducen a la muerte del paciente [18].

### 2.1.2.1 Fallo cardíaco crónico

Fallo cardíaco crónico (CHF) hace referencia a un problema cardíaco prolongada durante mucho tiempo. Usualmente este tipo de pacientes están bajo tratamiento y monitoreo constante, lo que permite mantener estables sus constantes vitales. Sin embargo, los pacientes pueden sufrir descompensaciones que pueden resultar en la necesidad de una hospitalización urgente, o incluso en la muerte del paciente [19].

Se considera que el CHF se ha extendido cada vez más, produciendo tasas de mortalidad muy altas. A pesar de los avances médicos no se ha podido detener el crecimiento de esta enfermedad, siendo considerada uno de los principales retos en la cardiología. En Estados Unidos de Norteamérica alrededor de un 2% de la población sufre de CHF, y entre un 30% y un 40% de estos pacientes mueren después de un año de ser diagnosticados [20–22].

Problemas crónicos en el corazón generalmente producen anomalías en el comportamiento respiratorio. La respiración periódica, por ejemplo, está atribuida al bajo gasto cardíaco, bajo volumen pulmonar, incremento en la actividad de los quimiorreceptores. Este tipo de respiración se caracteriza por la presencia de oscilaciones en la respiración con aumentos y disminuciones sucesivas en el flujo de aire inspirado. La respiración periódica se puede presentar hasta en un 70% de los pacientes con CHF, y está asociada con un incremento en la mortalidad [23, 24].

## 2.2 Sistema respiratorio

El sistema respiratorio tiene como objetivo principal proveer el oxígeno ( $O_2$ ) necesario para la actividad celular y eliminar el dióxido de carbono ( $CO_2$ ) producto del metabolismo celular. Para esto el sistema respiratorio realiza 4 funciones básicas: 1)

ventilación pulmonar, mediante el intercambio gaseoso entre los alvéolos pulmonares y la atmósfera, 2) difusión de los gases entre los alvéolos y la sangre, 3) transporte de los gases hasta las células por medio de la sangre, y 4) regulación de la ventilación [2].

### 2.2.1 Ventilación pulmonar

La ventilación es un proceso cíclico, formado por sucesivas inspiraciones y espiraciones producidas principalmente por la acción del diafragma y de los músculos intercostales. Durante la inspiración el aire exterior de la atmósfera ingresa hacia los pulmones, mientras que durante la espiración se expulsa el aire desde el interior hacia fuera.

En la inspiración el diafragma se contrae llevando la parte inferior de los pulmones hacia abajo, mientras que los músculos intercostales aumentan el volumen interno del tórax elevando las costillas y aumentando el espacio entre ellas. El cambio de volumen produce una disminución de presión intrapulmonar, siendo negativa respecto a la presión en el exterior. La diferencia de presiones hace que el aire circule desde afuera hacia dentro de los pulmones. La inspiración termina cuando nuevamente las presiones entre interior y exterior se igualan. En condiciones normales, la fase de inspiración es activa puesto que se requiere de la contracción de los músculos respiratorios. La espiración, al contrario de la inspiración, es una fase pasiva producida por la relajación de los músculos respiratorios. Al relajarse los músculos, la propiedad elástica de los pulmones, la pared torácica, y las estructuras abdominales generan una presión positiva respecto al exterior, el aumento de la presión interna hace que el aire del interior de los pulmones sea expulsado hacia el exterior.

Una vez los alvéolos han sido ventilados con nuevo aire se produce la difusión del oxígeno ( $O_2$ ) desde los alvéolos hacia la sangre pulmonar a través de la membrana respiratoria y de los fluidos adyacente. La difusión de los gases es un proceso físico

que se produce debido al gradiente en las presiones parciales de los gases en cada uno de los medios. Durante la inspiración la presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ) es superior en los alvéolos comparado con la sangre, por lo que la difusión neta de este gas sera desde los alvéolos a la sangre. En base al mismo principio, durante la inspiración el  $CO_2$  realiza la difusión en el sentido contrario al  $O_2$ , debido a que la presión parcial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) en la sangre es mayor que en los alvéolos.

El centro de control respiratorio esta formado por diferentes grupos de neuronas ubicadas en la bulbo raquídeo y el puente de Valerio en la parte mas baja del tronco del encéfalo, y son los encargados de controlar la inspiración, la espiración, y el ritmo respiratorio. Adicionalmente, el sistema de control cuenta con quimiorreceptores, ubicados mayoritariamente en el cuerpo carotídeo, encargados de la detección de los cambios de concentración de  $O_2$ ,  $CO_2$ , e iones de hidrógeno en sangre.

## 2.2.2 Señales del sistema respiratorio

El monitoreo de la actividad respiratoria es importante para la identificación de patologías, la predicción de posibles situaciones de riesgo, y para el seguimiento de la evolución de una enfermedad respecto al tratamiento aplicado, entre otros. La caracterización de la actividad respiratoria se realiza a través de la medida de la ventilación pulmonar, registrando el volumen de aire que se intercambia entre los pulmones y el exterior. De igual importancia para el monitoreo es la cuantificación del grado de intercambio gaseoso [25, 26].

### 2.2.2.1 Volumen y capacidad pulmonar

La espirometría es un test fisiológico que mide la inhalación y exhalación de aire, cuantificando los volúmenes y las capacidades pulmonares, así como la rapidez con que

pueden ser movilizados estos volúmenes [27]. Las medidas obtenidas en la espirometría pueden ser usadas para el diagnóstico de patologías en los sujetos de estudio. Algunas consideraciones sobre los valores adecuados de las medidas han sido propuestos en varios estudios, considerando edades, sexo, etc. [28].

Las principales medidas de volumen a tener en consideración son:

- *Volumen tidal o corriente* (VT): Volumen de aire inspirado o espirado en un ciclo respiratorio normal. En un hombre joven adulto su valor está alrededor de los 500 ml.
- *Volumen de reserva inspiratoria* (VRI): Volumen extra de aire que puede ser inspirado sobre el VT, cuando una persona realiza una inspiración profunda con toda la fuerza posible. Su valor suele estar en 3000 ml.
- *Volumen de reserva espiratoria* (VRE): Volumen que se puede ser espirado mediante una espiración forzada, después de una espiración normal. Su valor puede estar en los 1100 ml.
- *Volumen residual* (VR): Volumen de aire remanente en los pulmones después de una espiración forzada. Su valor promedio está en los 1200 ml.

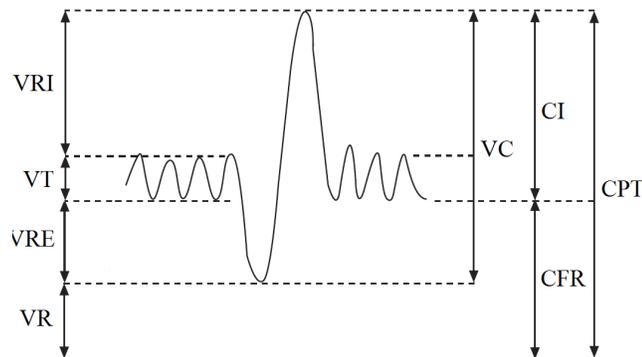
Las medidas de capacidad pulmonar son producto de la combinación de 2 o 3 medidas de volumen. Estas medidas son complementarias a las medidas de volumen, ayudando a una mejor descripción del comportamiento del sistema respiratorio. Al igual que las medidas de volumen, las medidas de capacidad son 4:

- *Capacidad inspiratoria* (CI): Volumen de gas que puede ser inspirado por los pulmones en una inspiración completa, empezando desde el nivel de espiración

normal y distendiendo sus pulmones hasta la capacidad máxima. Su valor es la suma de  $V_T+V_{RI}$ .

- *Capacidad funcional residual (CFR)*: Es la cantidad de volumen en los pulmones después de haber realizado una espiración normal, siendo igual a la suma de  $RV+V_{RE}$ .
- *Capacidad Vital (CV)*: Volumen de aire que una persona puede espirar después de haber realizado una inspiración profundo hasta el máximo de su capacidad. Este valor será la suma de  $V_{RI}$ ,  $V_T$ , y  $V_{RE}$ .
- *Capacidad pulmonar total (CPT)*: Máximo volumen al que los pulmones pueden ser expandidos con el mayor esfuerzo posible, y su valor es la suma de los cuatro volúmenes pulmonares ( $V_{RI}$ ,  $V_T$ ,  $V_{RE}$ , y  $V_R$ ).

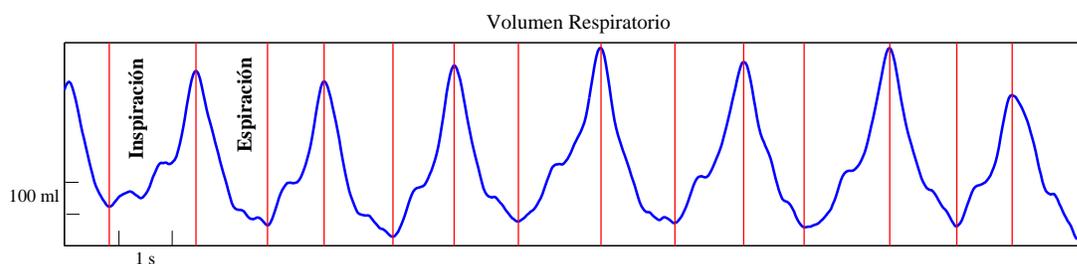
La Figura 2.6 es una representación de un espirograma indicando los cambios en los volúmenes, para condiciones normales y forzadas de respiración, y la relación entre las medidas de volumen y capacidad pulmonar.



**Figura 2.6** Gráfica de los volúmenes y capacidades pulmonares, basados en el registro de una espirometría (adaptada de [4]).

### 2.2.2.2 Señales de volumen y flujo respiratorio

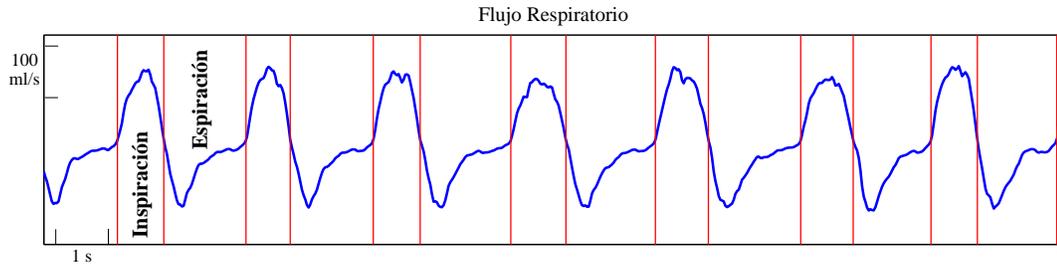
La señales de volumen y flujo respiratorio representan el aire circulante a través de las vías aéreas en función del tiempo. Una persona promedio en reposo realiza entre 12 y 22 respiraciones  $\text{min}^{-1}$ , con una amplitud de 500 ml, inspirando y espirando entre 6-8 l  $\text{min}^{-1}$  [29]. Sin embargo, en casos extremos la frecuencia respiratoria puede oscilar desde 5 respiraciones por minuto (en sueño profundo), hasta 70 respiraciones por minuto durante un esfuerzo intenso. El método no invasivo más extendido para el registro de la señal de volumen respiratorio es la pletismografía inductiva, que por medio de bobinas alrededor del pecho y/o abdomen, registran los cambios de volumen en la caja torácica [26, 30]. La Figura 2.7 presenta un ejemplo de registro de una señal de volumen respiratorio.



**Figura 2.7** Señal de volumen respiratorio adquirido mediante bandas pletismográficas.

La señal de flujo respiratorio está definida como la transferencia de gas a través del plano perpendicular al sentido de la circulación del flujo de gas. Durante la inspiración la presión exterior es superior a la intrapulmonar, permitiendo el ingreso de aire a los pulmones registrando un flujo de aire positivo. En la espiración ocurre lo contrario, la presión intrapulmonar es superior a la exterior, generando flujo de aire negativo. El aparato más usado para el registro de las señales de flujo respiratorio es el pneumotacógrafo, que por medio de los gradientes de presión generados por los

flujos de aire en una membrana pueden registrar el flujo de aire circulante [26]. La Figura 2.8 presenta un ejemplo de registro de una señal de flujo respiratorio.



**Figura 2.8** Señal de flujo respiratorio registrada mediante pneumotacógrafo conectada a una mascarilla.

### 2.2.3 Fallo respiratorio

El fallo respiratorio está definido como una condición en la que no se puede realizar un correcto intercambio gaseoso, ya sea por la imposibilidad de aportar el  $O_2$  necesario, por una inadecuada eliminación del  $CO_2$  en sangre, o por una combinación de ambas. Se considera un fallo cuando la presión parcial de oxígeno en sangre arterial es inferior a 60 mmHg, la presión parcial de  $CO_2$  es superior a 45 mmHg, o si ambas condiciones se presentan al mismo tiempo. El fallo respiratorio ocurre principalmente por dos motivos: fallo pulmonar conocido como hipoxemia, o por un fallo en la ventilación conocido como hipercapnia.

El fallo *tipo I* o hipoxemia, está relacionado con la imposibilidad de un correcto intercambio gaseoso. Mayoritariamente es causada por 4 problemas fisiológicos: inadecuada difusión o perfusión, incremento de los bypass intrapulmonares o cardíacos, imposibilidad para la difusión de gases, y la hipoventilación de los alvéolos. Enfermedades tales como la neumonía, enfisema, enfermedades pulmonares intersticiales, entre otras, son causantes de este tipo de fallo.

El fallo *tipo II* o hipercapnia, se debe principalmente a un control inadecuado de los músculos respiratorios por parte del sistema nervioso central, problemas con la musculatura de la caja torácica, fatiga de la musculatura respiratoria debido a un excesivo esfuerzo inspiratorio. El uso de anestesia, daños en la médula espinal, poliomielitis, miopatía, etc. son causantes de una inadecuada ventilación respiratoria y causantes de una hipercapnia. El fallo *tipo II* puede ser un causante de un fallo *tipo I* tal como es el caso de la enfermedad pulmonar crónica obstructiva [31].

#### 2.2.4 Ventilación mecánica

En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, se deben considerar tres aspectos fundamentales: el tratamiento de la enfermedad base que origina el fallo respiratorio, asegurar un soporte respiratorio que mantenga un adecuado intercambio gaseoso, y el tratamiento general de sostén y protección. La ventilación mecánica se encarga de asegurar el soporte respiratorio al paciente, mediante la sustitución parcial o total de la función ventilatoria mejorando el intercambio pulmonar de gases, aliviar el dolor al respirar, modificar la relación presión volumen, permitir el mejoramiento pulmonar y de las vías aéreas, y reducir el esfuerzo de la musculatura respiratoria [32, 33]. La ventilación mecánica es un soporte temporal que ayuda al paciente a mantener la ventilación alveolar, pero no es considerada como una técnica curativa. La respiración asistida es comúnmente usada en pacientes usada en las unidad de cuidados intensivos, siendo requerida por alrededor del 50% de los pacientes de esta unidad [34].

El soporte ventilatorio es requerido en situaciones graves de apneas, hipoxemia, hipercapnia aguda que no revierte con el tratamiento adecuado, y fatigas musculares. Valores de:  $PaCO_2 > 55$ , pH en sangre inferior a 7.30,  $PaO_2 < 60$ , y saturación de oxígeno en sangre inferior al 90% son valores orientativos que podrían indicar la

necesidad del paciente de una respiración asistida [33].

#### 2.2.4.1 Métodos de ventilación mecánica

El soporte ventilatorio mecánico se puede realizar mediante la aplicación de una presión negativa, por debajo de la atmosférica, alrededor del tórax, o mediante la aplicación de una presión positiva al interior de la vía aérea, produciéndose una inspiración pasiva. Se puede realizar una ventilación no invasiva a través de una mascarilla oronasal o facial. Este tipo de ventilación es comúnmente usado en pacientes con patologías rápidamente reversibles. Para la aplicación de niveles elevados de presión positiva en la vía aérea es necesario la intubación endotraqueal, y una ventilación invasiva [33].

La presión positiva dentro de las vías aéreas generada por el ventilador mecánico sustituye la fase inspiratoria activa de la respiración. El ciclo respiratorio generado por el ventilador mecánico se controla en función de los valores de presión o volumen respiratorio. En función de la variable controlada, la ventilación mecánica se clasifica en:

- *Ventilación controlada por volumen*: Se mantienen constantes los valores de volumen y flujo respiratorio, mientras que los valores de presión depende de la resistencia de la vía aérea.
- *Ventilación controlada por presión*: En este caso la variable independiente es la presión manteniéndose controlada por el ventilador, mientras que los valores de flujo y volumen dependen de la presión establecida y de los cambios en la impedancia de la ventilación.

El ventilador mecánico puede realizar un monitoreo de las señales físicas de presión, volumen, flujo, o tiempo y utilizar esta información para configurar las diferentes

fases del ciclo respiratorio. En función de estas señales la ventilación puede ser clasificada en:

- *Ventilación controlada*: El ventilador no recibe ninguna señal del esfuerzo respiratorio del paciente. La máquina realiza todo el trabajo ventilatorio sin ninguna retroalimentación del paciente controlando.
- *Ventilación asistida*: Mediante la determinación de un valor umbral de presión o flujo generado por el paciente, el ventilador mecánico inicia la inspiración ayudando al esfuerzo inspiratorio propio del paciente.

El método de ventilación dependerá de la patología y de las necesidades de cada paciente. La literatura reporta varios métodos de asistencia ventilatoria, siendo los los modos de ventilación convencionales los más utilizados [32, 33] entre los cuales se puede describir:

- *Ventilación asistida controlada*: Es el método más usado, especialmente al inicio de la conexión a la máquina ventilatoria, y puede ser controlado por presión o volumen. El paciente se mantiene en ventilación asistida y en el caso de que el esfuerzo inspiratorio este por debajo del valor umbral el respirador inicia una respiración controlada.
- *Ventilación mandatoria intermitente*: Es un modo de sustitución parcial en el que se combinan respiraciones espontáneas del paciente con ciclos intermitentes controlados o asistidos por el ventilador. Este modo permite al paciente ir incrementando poco a poco el trabajo respiratorio y reducir la dependencia del ventilador.

- *Ventilación mandatoria intermitente sincronizada*: Esta modalidad es una evolución de la ventilación mandatoria intermitente. La principal ventaja que presenta es la posibilidad de sincronización entre las ventilaciones mecánicas y espontánea, evitando que el ventilador controle la respiración en el mismo instante en el que el paciente realiza una respiración espontánea.
- *Ventilación con presión soporte*: El respirador realiza una asistencia de presión durante la respiración espontánea hasta un límite programado de presión inspiratoria. El tiempo inspiratorio y el flujo respiratorio son establecidos por el paciente y pueden variar en cada uno de los ciclos.
- *Presión positiva continua en la vía aérea*: El ventilador mantiene constantemente un predeterminado nivel de presión positiva. El valor constante de presión no distingue ninguna fase del ciclo respiratorio por lo que el paciente debe iniciar cada inspiración y establecer su propia frecuencia y volumen respiratorio.

### 2.2.5 Desconexión de la ventilación mecánica o destete

El destete es el proceso de transferencia del trabajo ventilatorio de vuelta al paciente, debiendo ser realizado tan pronto el paciente pueda mantener una respiración espontánea. La innecesaria prolongación o la prematura desconexión del ventilador mecánico producen efectos adversos en el proceso de recuperación del paciente, prolongando la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo de permanencia en cuidados intensivos [35, 36]. Existen varios métodos de extubación y diferentes índices clínicos que son usados en la práctica clínica antes del destete [37]. Sin embargo estos índices no siempre garantizan el éxito de la desconexión del paciente del ventilador mecánico. La selección del momento óptimo para la desconexión continua siendo uno de los retos

en la práctica clínica, y objeto de estudio y debate entre los investigadores [38, 39].

### **2.2.5.1 Proceso de destete**

La liberación de la ventilación mecánica conlleva las siguientes etapas [1]:

- La evaluación clínica del estado del paciente por parte del personal médico, para determinar si es posible un destete exitoso.
- En el caso que los índices clínicos sean favorables para el destete, se realiza un prueba de respiración espontánea (SBT) que permita hacer una primera valoración de la capacidad del paciente para mantener la respiración sin soporte mecánico.
- En el caso de pacientes conectados al ventilador mediante un tubo endotraqueal, si la prueba SBT es superada el tubo es extraído siendo desconectado el paciente del ventilador mecánico. En los otros casos se va incrementando el periodo de respiración espontánea de forma progresiva.
- Si pasado un tiempo (48-72 horas) el paciente continua manteniendo la respiración espontánea, el proceso de destete se considera exitoso, en caso contrario el paciente deberá ser reconectado al ventilador.

Varios estudios [40–43] sitúan entre el 13% y el 25% el porcentaje de pacientes que superan exitosamente la prueba de SBT, pero que antes de las 48 horas tienen que ser reintubados.

### **2.2.5.2 Índices clínicos para la extubación**

La prolongación innecesaria de la ventilación mecánica produce en los paciente un incremento en la la morbilidad y la mortalidad, por esta razón la desconexión debe ser considerada tan pronto la valoración clínica indique que el paciente podría mantener la respiración sin necesidad del ventilador. En la Tabla 2.1 se describen los parámetros clínicos considerados para la valoración de la preparación de los pacientes candidatos para el proceso del destete.

**Tabla 2.1** Consideraciones clínicas para la evaluación de los pacientes previo a la prueba de respiración espontánea [1]

---

***Evaluación clínica***

---

Tos adecuada  
 Ausencia de excesiva secreción de la tráquea y los bronquios  
 Resolución de la enfermedad aguda que ocasionó la conexión al respirador mecánico

---

***Medidas objetivas***

---

*Estabilidad Clínica*

Estatus cardiovascular estable  
 (i.e.  $f_C \leq 140$  latidos·min<sup>-1</sup>, BP sistólica 90-160 mmHg)

Estatus metabólico estable

*Adecuada oxigenación*

$P_aO_2/F_I O_2 \geq 150$  mmHg

PEEP  $\leq 8$  cmH<sub>2</sub>O

*Adecuada función pulmonar*

$f_R \leq 35$  respiraciones·min<sup>-1</sup>

MIP  $\leq 20$ -25 cmH<sub>2</sub>O

$V_T > 5$  mL·kg<sup>-1</sup>

$V_C > 10$  mL·kg<sup>-1</sup>

$f_R/V_T < 105$  respiraciones·min<sup>-1</sup>·L<sup>-1</sup>

Acidosis respiratoria no significativa

*Adecuada función mental*

No sedación, o adecuada actividad mental durante la sedación

Pacientes neurologicamente estables

---

$f_C$ : frecuencia cardíaca, BP: presión sanguínea,  $P_aO_2$ : tensión arterial de oxígeno,  $F_I O_2$ : Fracción inspiratoria de oxígeno, PEEP: presión positiva al final de la espiración,  $f_R$ : frecuencia respiratoria, MIP: presión inspiratoria máxima,  $V_T$ : volumen tidal,  $V_C$ : capacidad vital

### 2.2.5.3 Ensayos de desconexión

Una vez la información clínica sugiere probabilidad de éxito, se debe realizar el test de confirmación. El objetivo de este test es confirmar las probabilidades de éxito del paciente a un ensayo de extubación. El proceso de destete comienza con el test de SBP, para lo cual se han desarrollado diferentes métodos de ventilación entre los

cuales se pueden describir [37, 40]:

- *Ventilación mandatoria intermitente*: La tasa respiratoria del ventilador mecánico se establece en  $10.0 \pm 2.2$  respiraciones por minuto, siendo sincronizadas las respiraciones mecánicas con los esfuerzos inspiratorios del paciente. Con este método se pretende la reducción de la frecuencia respiratoria, siendo reducida esta tasa respiratoria entre 1 y 4 respiraciones por lo menos 2 veces al día. La velocidad de la reducción de la frecuencia respiratoria dependerá de las condiciones clínicas del paciente, y de las concentraciones de gas en sangre. Se considera un éxito si el paciente puede mantener la respiración durante un mínimo de 2 horas a una frecuencia de 5 respiraciones por minuto, sin problemas en oxigenación y sin angustia del paciente al respirar. El problema con este método es que no aporta información sobre el trabajo respiratorio del paciente, pudiendo ocasionar fatiga muscular.
- *Presión soporte*: El respirador mecánico es programada con una frecuencia respiratoria de acuerdo a cada pacientes, pero siempre inferior a 25 respiraciones por minuto. La presión inicial se establece en valores entre los  $18 \pm 6.01$  cmH<sub>2</sub>O siendo esta presión reducida entre 2 a 6 cmH<sub>2</sub>O por lo menos 2 veces al día. En cada una de las disminuciones de presión se revisa que el paciente no sufra ningún tipo de angustia, dolor o cualquier otro problema. Se considera que el paciente está listo para la extubación cuando los valores de presión del ventilador están alrededor de los 5 cmH<sub>2</sub>O y el paciente puede mantener la respiración sin problema. El valor mínimo de presión no está claramente definido y dependerá de varios aspectos, sin embargo se puede considerar que para valores entre 5 y 8 cmH<sub>2</sub>O el paciente tiene una alta probabilidad de éxito.

- *Ensayo diario de tubo en T*: Los pacientes son sometidos a una prueba diaria de tubo en T, por un periodo de tiempo que va entre los 30 y 120 minutos. Se considera que un paciente tiene éxito si puede mantener la respiración espontánea durante la prueba, siendo entonces extubado. En caso contrario, el paciente vuelve a ser conectado a la asistencia respiratoria y se le permite un descanso de la musculatura respiratoria y del esfuerzo del ensayo durante 24 horas. En diferentes estudios ha sido demostrado que la efectividad de la prueba de SBT de 30 minutos de duración es igual de efectiva que la realizada durante 120 minutos para la predicción de éxito en la prueba [40, 41].

Esteban *et al.* [40], después de realizar un metaestudio, concluye que la prueba diaria de tubo en T permite una desconexión más rápida de los pacientes, llegando a ser hasta 3 veces más rápida que la realizada con ventilación mandatoria intermitente y hasta 2 veces más rápida que la realizada con el método de presión soporte.

## 2.3 Interacción cardiorespiratoria

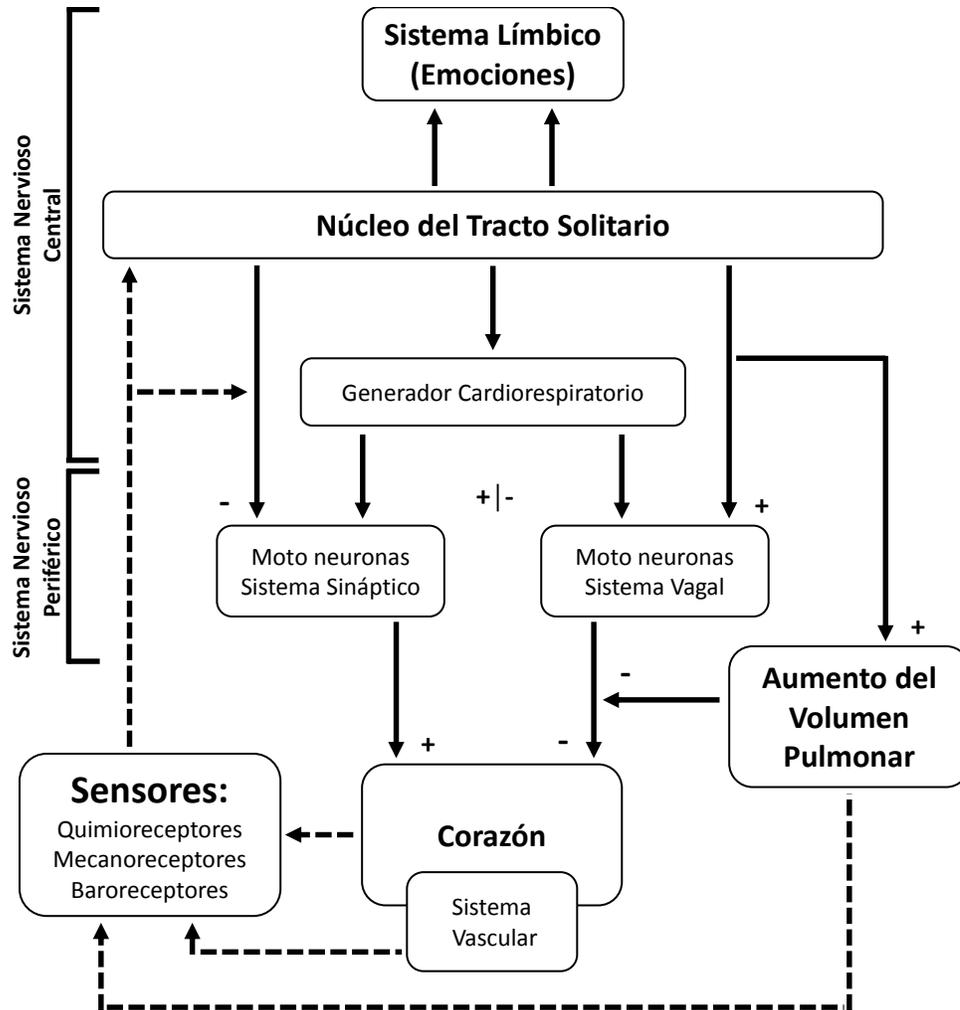
### 2.3.1 Fisiología de la interacción cardiorespiratoria

Por medio del sistema nervioso autónomo (SNA) y de sus 2 ramas simpática y parasimpático, el sistema nervioso central (SNC) controla la actividad de los sistemas respiratorio y cardíaco. La activación del sistema simpático prepara el organismo para los eventos de actividad o estrés, aumentando la frecuencia cardíaca y dilatando los bronquios, mientras que el sistema parasimpático está relacionado con el reposo, relajando el miocardio y contrayendo los bronquios. La regulación de la interacción cardiorespiratoria realizada a través del SNA regula la frecuencia respiratoria, el

volumen pulmonar instantáneo, la presión sanguínea, el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca, entre otros. El SNA es el encargado de mantener la homeostasis en los sistemas cardíaco y respiratorio asegurando una correcta distribución de flujo de sangre oxigenada a los órganos en función de las necesidades físicas [5].

El comportamiento cardiorespiratorio es una combinación de la regulación del SNA y de los cambios en el comportamiento de los sistemas cardíacos y respiratorios. Cambios en la presión intratorácica debido a las diferentes fases del ciclo respiratorio producen cambios en el comportamiento del corazón. De igual manera, cambios en la circulación sanguínea central y el retorno venoso modifican el comportamiento respiratorio [5, 44].

Los receptores de estiramiento de los pulmones inhiben la actividad vagal del corazón durante el proceso de inflado de estos, mientras que durante el desinflado activan la respuesta cardíaca vagal. Durante la inspiración la presión intrapleural desciende, teniendo en consecuencia la expansión de los pulmones y de las cámaras del corazón. Esta expansión causa un incremento en el volumen sistólico de eyección y un descenso en la presión de la aurícula derecha, aumentando el retorno venoso durante la inspiración espontánea y una disminución durante la espiración [5, 44]. La Figura 2.9 presenta de manera esquemática la interacción del sistema cardiorespiratorio, considerando el control del SNA, y la influencia de la respiración en el sistema cardiovascular.



**Figura 2.9** Representación esquemática del sistema de control de la interacción cardiorespiratoria (adaptada de [5]).

### 2.3.2 Respiración Periódica y Cheyne-Stokes

La respiración periódica (PB) consiste en sucesivos intervalos donde el sujeto realiza respiraciones profundas, para luego ir reduciendo su amplitud hasta realizar leves o nulas respiraciones, repitiendo este ciclo con un periodo de entre 40 y 60 segundos. El comportamiento de las respiración PB se asemeja al comportamiento de las señales

moduladas en amplitud (AM) [45]. Respiración Cheyne-Stokes (CSR) es un tipo PB caracterizado por apneas al final de cada ciclo de modulación.

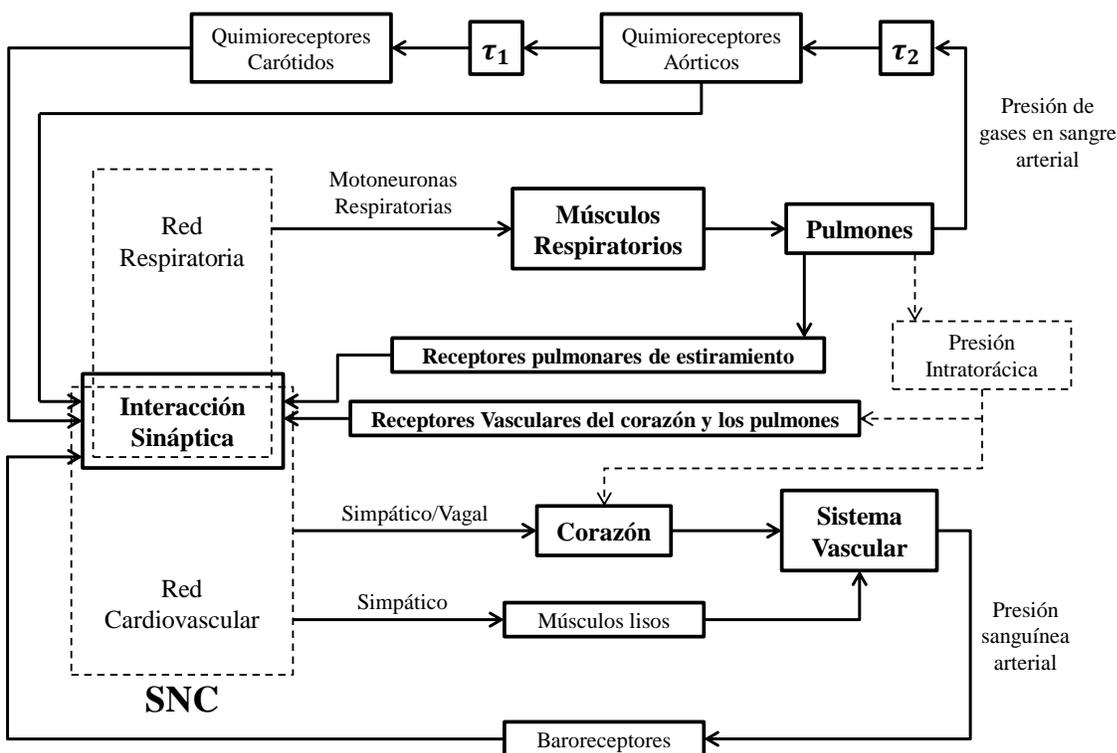
Pacientes diagnosticados con fallo cardíaco crónico (CHF) usualmente desarrollan PB o CSR. Esta interacción se puede explicar en base al efecto de los ritmos vasomotores centrales [46], o por la inestabilidad en el lazo de control de los quimiorreceptores de la ventilación [47]. Sin embargo, no se tiene claro el origen de la interacción cardiorespiratorio, siendo aún un tema de estudio y discusión [6].

La simulación y modelado de CSR y PB, Se basa mayoritariamente en el calculo de los retardos de la retroalimentación de los quimiorreceptores derivado del modelo para el control del sistema cardiorespiratorio propuesto por Grodins *et al.* [48] .

Durante las hiperpnea, el cuerpo humano elimina demasiado  $CO_2$  de la sangre pulmonar y aumenta excesivamente la concentración de  $O_2$ . Debido a la distancia física que la sangre debe recorrer desde los pulmones hasta los quimiorreceptores y hasta que estos envíen la señal de retroalimentación al SNC, han pasado un tiempo de retardo durante el cual el paciente ha hiperventilado innecesariamente. Cuando la información llega al cerebro se ordena una excesiva disminución de la ventilación, dando inicio al ciclo opuesto, llegando inclusive a las apneas en los pacientes con CSR [2, 49].

Pinna *et al.* en su trabajo [6] proponen un modelo de control de la interacción cardiorespiratoria en pacientes diagnosticados con CHF y PB. La Figura 2.10 presenta de forma esquemática los principales elementos de control del SNC en los sistemas cardiovascular y respiratorio. Se consideran  $\tau_1$  y  $\tau_2$  los retardos entre los pulmones y el sistema circulatorio en función de los quimiorreceptores ubicados en la aorta y la carótida. Estos receptores son considerados como los sensores de retroalimentación del sistema de lazo cerrado. El corazón y la circulación utilizan como sensores para

ajuste del lazo los baroreceptores.



**Figura 2.10** Representación esquemática del sistema retroalimentado de control del sistema cardiorespiratorio en pacientes con respiración periódica (adaptada de [6]).

### 2.3.2.1 Cambios en el volumen pulmonar

Pacientes con un marcado patrón respiratorio periódico, o Cheyne Stokes presentan normalmente variaciones en el volumen pulmonar al final de una espiración (EELV del inglés *end expiratory lung volume*) Estos valores están sincronizados con los cambios de amplitud en la respiración. Durante la fase comprendida entre la apnea y el máximo de la hiperpnea, se describe un aumento de los valores de EELV, debido principalmente al aumento del volumen tidal y a una reducción en los tiempos de espiración. Después del máximo de la hiperpnea, durante la fase de reducción de la

ventilación el EELV decrece, principalmente por la reducción del volumen inspirado. Estos cambios periódicos del EELV están directamente correlacionado con los periodicidad en volumen tidal y el tiempo de espiración [49, 50]. Poets *et al.* propone un estudio sobre los cambios en la capacidad funcional residual (CFR), mediante la técnica de dilución de gases, y concluye que durante las pausas de apnea se registran considerables disminuciones de la CFR [51].

La precisión en la medida de los cambios de volumen y volumen tidal por medio de pletismografía de inducción han sido ampliamente estudiadas, y dependerán de la calibración inicial. Al contrario, las medidas de EELV por este mismo método han sido valoradas en mucha menor proporción [50]. El nivel de referencia en los registros de volumen por medio de bandas de inducción dependerá del volumen inicial de los pulmones al colocar las bandas, de la posición de las bandas, y de lo ajustado que se coloquen. Por esta razón, no se puede considerar como fiable el valor referencial pudiéndose solo registrar los cambios de volumen durante el ciclo respiratorio.

### **2.3.2.2 Cambios cardiovasculares**

Los episodios de respiraciones periódicas están relacionados con cambios en el comportamiento cardíaco y hemodinámico [52]. El mecanismo de CSR causa fluctuaciones en la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV). El análisis espectral de las señales de HRV muestra picos de potencia en las mismas frecuencias de los periodos de modulación de la respiración [53]. Leung *et al.* explican esta interacción como efecto de la influencia de la respiración en el sistema nervioso autónomo y el control que este sistema tiene sobre el ritmo cardíaco [54]. Episodios de apnea o hipoapnea también están ligados a cambios en el comportamiento de la presión sanguínea (BP) [55]. En pacientes con PB la presión sanguínea presenta componentes espectrales de muy baja

frecuencia (0-0.4Hz) sincronizados con los ciclos de la respiración periódica.

La interacción cardiorespiratoria, más allá de la arritmia respiratoria sinusal, se ve reflejada en las componentes de muy baja frecuencia de la HRV, y en los cambios en la presión sanguínea en sístole y diástole producidas por los periodos de modulación de la respiración. En la literatura también se describe la influencia de la respiración periódica en el comportamiento del volumen sistólico de eyección, gasto cardíaco, volumen de carga en el ventrículo derecho, perfusión cerebral, entre otros [50, 56].

En estudios con sujetos sanos realizando respiraciones periódicas controladas se encontró que las oscilaciones de PB inducen oscilaciones en las presiones parciales de  $O_2$  y  $CO_2$ , el intervalo RR, la presión sanguínea sistólica y diastólica, el volumen sistólico de eyección y el gasto cardíaco [57]. Este estudio también demuestra que el volumen sistólico de eyección y gasto cardíaco presentan la misma periodicidad descrita por la envolvente de la respiración aunque con ciertas diferencias en el ángulo de fase.

### **2.3.2.3 Efecto Brody en el registro del ECG**

El efecto Brody fue expuesto por primera vez en el año de 1956 por Daniel Brody y describe los efectos de los cambios de la masa de sangre en las cavidades del corazón, y la influencia que tienen estos cambios en las propiedades eléctricas del medio y en el registro de la señal ECG [58]. En base a sus simulaciones Brody concluye que el aumento de la masa de sangre en el corazón aumenta la fuerza del campo eléctrico emitido por el miocardio. Posteriores estudios han planteado la posibilidad de que los cambios de la masa de sangre no solo modifican la conductividad del medio, sino que también modifican la posición de las paredes del corazón causando cambios en el potencial del complejo QRS [59].

Gulrajani *et al.* usando simulaciones de torsos humanos, concluyo que en general el efecto Brody describe correctamente la relación entre la masa de sangre y el aumento de los potenciales cardíacos registrados en las derivaciones X, Y, y Z. Adicionalmente, también describe la influencia de la presencia del tejido pulmonar en los cambio del registro del ECG, especialmente en las derivaciones Y y Z [60].

El efecto Brody está relacionado con la heterogeneidad de los tejidos dentro de la caja torácica. La transmisión de la despolarización del miocardio depende de la naturaleza de los tejidos y de los fluidos entre el miocardio y los electrodos de superficie. En estudios con cerdos se ha demostrado que el incremento de sangre en el corazón reduce la resistividad global del corazón y en consecuencia se produce un aumento del campo eléctrico registrado, especialmente en el potencial del complejo QRS [61].

Lorne *et al.* en estudios realizados con ecocardiografía transesofágica concluyen que la amplitud de la onda R esta correlacionada con los cambios en el volumen sistólico [62]. Cannesson *et al.* también estudia esta misma relación entre el ECG y el volumen sistólico en pacientes con ventilación mecánica, y concluye que los cambios en el patrón respiratorio modifican la presión sanguínea y por tanto el volumen sistólico [63]. La correlación entre los cambios en el volumen sistólico y las variaciones en el ECG pueden ser explicados a través del efecto Brody. Otros autores también relacionan los cambios en la función cardíaca durante la ventilación mecánica debido a los cambios en los volúmenes pulmonares y la presión intratorácica [64, 65].

## 2.4 Bases de datos

En el desarrollo de esta tesis se han utilizado dos bases de datos, una relacionada con pacientes diagnosticados con cardiomiopatía isquémica y dilatada (HERIS), y

la segunda relacionada con el proceso de extubación de pacientes asistidos mediante ventilación mecánica (WEANDB).

### 2.4.1 Base de datos HERIS

La base de datos HERIS está compuesta por los registros simultáneos de las señales ECG, volumen y flujo respiratorios, y presión sanguínea, de 50 pacientes diagnosticados con cardiomiopatía dilatada (DCM) o isquémica (ICM). Las señales fueron registradas en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, en colaboración con la University of Applied Sciences Jena, Department of Medical Engineering and Biotechnology, Jena, Alemania. Los registros fueron realizados de acuerdo a los protocolos aprobados por el comité ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y Los pacientes otorgaron su consentimiento para participar conformación de la base de datos HERIS.

Las señales fueron adquiridas con el sistema Portapres-System (TNO Instituto de Física aplicada, Amsterdam, Holanda), y el amplificador Porti 16-bioseñales (TMS BV Internacional , Enschede, Holanda). Los registros de las señales se realizaron durante 30 minutos en alta resolución a una frecuencia de muestreo de 1600 Hz. En el caso del electrocardiograma se registraron las 3 derivaciones ortogonales X, Y, y Z. El diámetro de la aurícula fue estimado a partir de ecocardiograma obtenido en días próximos al registro de las señales.

Los criterios clínicos para la inclusión de los pacientes dentro del estudio fueron: clasificación funcional NYHA entre II y IV, no sufrir síncope o arritmias ventriculares, edad entre 45-80 años, ausencia de una segunda enfermedad que altere el diagnóstico, estabilidad en la enfermedad primaria durante el registro, ausencia de fibrilación auricular o *flutter*, contracción ventricular prematura inferior a 10%, y el paciente no

debe tener un marcapasos.

Igualmente fueron recogidos los siguientes datos clínicos: peso, altura, sexo, fecha de nacimiento, lista de medicamentos, presión sistólica y diastólica, clasificación funcional NYHA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (LVDD), péptido natriurético cerebral (ProBNP), hemoglobina, fumador/no fumador, hipercolesterolemia, enfermedad de la arteria coronaria (CAD), información sobre infartos de miocardio. La Tabla 2.2 presenta un resumen de los principales datos clínicos de todos los pacientes, y considerando los grupos DCM e ICM (media y desviación estándar).

**Tabla 2.2** Valor medio y desviación estándar de los parámetros clínicos de los pacientes de la base de datos HERIS

	Todos <i>media ± sd</i>	DCM <i>media ± sd</i>	ICM <i>media ± sd</i>
Pacientes	50	22	28
Hombres	44	18	26
Mujeres	6	4	2
Edad [años]	65.24±10.73	64.55±11.52	65.79±10.03
Peso [kg]	79.42±15.68	74.23±22.62	77.82±21.12
BMI	28.26±4.62	26.97±7.81	27.25±6.59
NYHA	2.1±0.4	1.95±0.64	2.14±0.35
LVDD [mm]	61.20±6.89	61.55±4.96	60.93±8.08
Diámetro de la aurícula [mm]	46.21±6.18	41.36±13.88	46.71±6.92
ProBNP	1830.02±2915.84	2119.45±4051.76	1537.52±1395.67
LVEF [%]	33.82±9.36	35.41±9.91	32.57±8.71

DCM = cardiomiopatía dilatada; ICM = cardiomiopatía isquémica; BMI = índice de masa corporal; NYHA = clasificación funcional de la asociación del corazón de New York; LVDD = diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; ProBNP = péptido natriurético cerebral; LVEF = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

### 2.4.2 Base de datos WEANDB

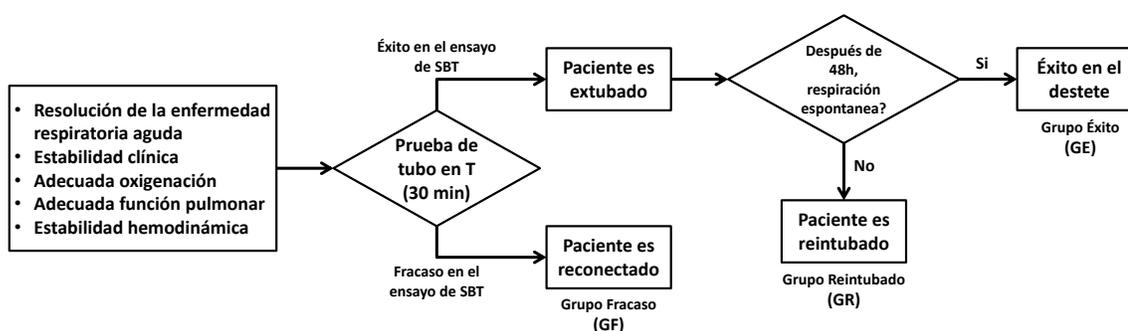
La base de datos WEANDB contiene el registro de los electrocardiogramas (ECG) y de las señales de flujo respiratorio (FLW) de 121 pacientes asistidos mediante ventilación mecánica sometidos a la prueba de tubo en T para el destete y desconexión de ventilador mecánico. Estos registros fueron realizados en los Departamentos de Cuidados Intensivos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, y en el Hospital de Getafe, Getafe, en España, de acuerdo con los protocolos aprobados por los comités éticos de cada institución. Los pacientes otorgaron su consentimiento para participar en el registro y conformación de la base de datos.

La señal de ECG fue obtenida utilizando el monitor médico SpaceLabs. La señal de flujo respiratorio fue registrada a través de un pneumotacógrafo conectado directamente al tubo endotraqueal. El pneumotacógrafo consiste en un monitor Datex-Ohmeda con un transductor de reluctancia variable (Validyne Model MP45-1-871). Las dos señales fueron registradas simultáneamente a una frecuencia de muestreo de 250 Hz durante 30 minutos.

Los pacientes objeto de estudio en esta base de datos fueron sometidos a la prueba de tubo en T para la desconexión del soporte ventilatorio. De acuerdo con el criterio clínico los pacientes debían cumplir con las siguientes condiciones: resolución de la causa de la insuficiencia respiratoria, fracción de inspiración de oxígeno [ $FiO_2 \leq 0.4$ ], saturación de oxígeno en sangre [ $SO_2 \geq 90\%$ ], presión positiva al final de la espiración [ $PEEP \leq 5\text{cmH}_2\text{O}$ ], estabilidad hemodinámica, ausencia de isquemia de miocardio o fallo cardíaco, frecuencia cardíaca  $\leq 140$  bpm, y un correcto funcionamiento de la musculatura respiratoria.

La prueba de tubo en T consiste en mantener la respiración espontánea durante

30 minutos a través del tubo endotraqueal desconectado del ventilador. Durante este tiempo se registran las señales ECG (derivación II) y flujo respiratorio. Como resultado del test se obtuvieron dos grupos de pacientes: los que no pudieron mantener la respiración espontánea y fueron reconectados al ventilador mecánico y los que superaron la prueba y fueron extubados y desconectados. De este grupo los pacientes que mantuvieron la respiración espontánea pasadas las 48 horas fueron considerados éxitos en la prueba, mientras que aquellos que no pudieron mantener la respiración espontánea fueron reintubados y reconectados al ventilador mecánico (Figura 2.11).



**Figura 2.11** Proceso de desconexión de la ventilación mecánica mediante la prueba de tubo en T, aplicado a los pacientes de la base de datos WEANDB.

De acuerdo con los resultados de la prueba, los pacientes fueron clasificados en tres: Grupo Éxito (GE), 73 pacientes (46 hombres, 27 mujeres,  $64 \pm 18$  años) que presentaron una prueba exitosa y pudieron mantener la respiración espontánea después de 48 horas; Grupo Fracaso (GF), 33 pacientes (21 hombres, 12 mujeres,  $65 \pm 14$  años) que no pudieron mantener la respiración espontánea y fueron reconectados después de los 30 minutos de la prueba de destete; Grupo Reintubados (GR), 15 pacientes (7 hombres, 8 mujeres,  $66 \pm 15$  años) que superaron la prueba de respiración espontánea pero antes de 48 horas tuvieron que ser reintubados.

## 2.5 Resumen

El sistema respiratorio en conjunto con el sistema cardiovascular son vitales para mantener la vida. El sistema respiratorio se encarga de la intercambio gaseoso eliminando los desechos de la actividad celular y captando el oxígeno del medio. Por su parte, el sistema cardiovascular se encarga de la distribución de nutrientes y del oxígeno captado a cada una de las células, y de transportar los desechos del proceso celular para ser eliminados. Ambos sistemas son regulados por el sistema nerviosos central, a través de los sistemas simpático y parasimpático. Debido a esta interacción entre los dos sistemas, cualquier enfermedad que afecte a uno de ellos afectará indirectamente al otro sistema también.

La respiración se produce por la contracción y expansión periódica de la cavidad torácica, que genera cambios de presión internas, permitiendo la inspiración y espiración. Las señales de volumen y flujo respiratorio representan la circulación del aire por las vías respiratorias asociadas a este proceso cíclico de inspiración y espiración.

El sistema cardiovascular se encarga del bombeo de la sangre a través de todo el cuerpo. El corazón actúa como una bomba permitiendo la expulsión de la sangre recibida desde las vanas hacia los pulmones para su oxigenación, y posteriormente hacia todo el cuerpo. La señal electrocardiográfica permite el registro de la actividad muscular del corazón, mientras que la señal continua de presión sanguínea sirve como indicador de la actividad vascular.

El fallo respiratorio, dependiendo de su severidad, es considerado una emergencia médica. En el caso de fallo respiratorio agudo se emplea como principal tratamiento la conexión del paciente a un respirador mecánico, con el objetivo de suplir la deficiencia en el intercambio gaseoso. Se han realizado varios estudios planteando diferentes

índices y métodos para una correcta extubación, sin embargo aún no hay un predictor definitivo que asegure el éxito en la extubación.

Tanto una prolongación innecesaria, como una prematura desconexión son indeseadas, debido a que agravan la enfermedad del paciente incrementando la tasa de mortalidad. A pesar de todos los estudios realizados entre un 6% y 47% de los casos de extubación son fallidos, provocando un proceso de reintubación con todos los riesgos que esto significa.



## Capítulo 3

# Procesado y caracterización de las señales cardíaca, de presión sanguínea y respiratoria

El registro de las señales fisiológicas como son las señales cardíaca, de presión sanguínea y respiratoria normalmente están afectadas por diferentes componentes de ruido, artefactos y otros posibles factores relacionados con las condiciones de contorno. Consecuentemente, una etapa de preprocesado y acondicionamiento de las señales es necesario.

En este capítulo se describen las técnicas usadas para el acondicionamiento, preprocesado y la caracterización de las señales del electrocardiograma (ECG), la presión sanguínea (BP), el flujo respiratorio (FLW), y el volumen respiratorio (VOL). Adicionalmente, se describen los métodos usados para la caracterización de estas señales. Las señales fueron preprocesadas aplicando diferentes filtros para eliminar las componentes ajenas a la información fisiológica que representan. Cada una de las señales fue

acondicionada de acuerdo a sus características. Finalmente, todas las señales fueron sincronizadas en el tiempo.

Se proponen diferentes algoritmos de marcación para detectar eventos específicos en los diferentes ciclos de cada una de las señales, y obtener las correspondientes series temporales. Al igual que las señales registradas, estas series temporales fueron preprocesadas, remuestreadas y sincronizadas en el tiempo.

## 3.1 Señal electrocardiográfica

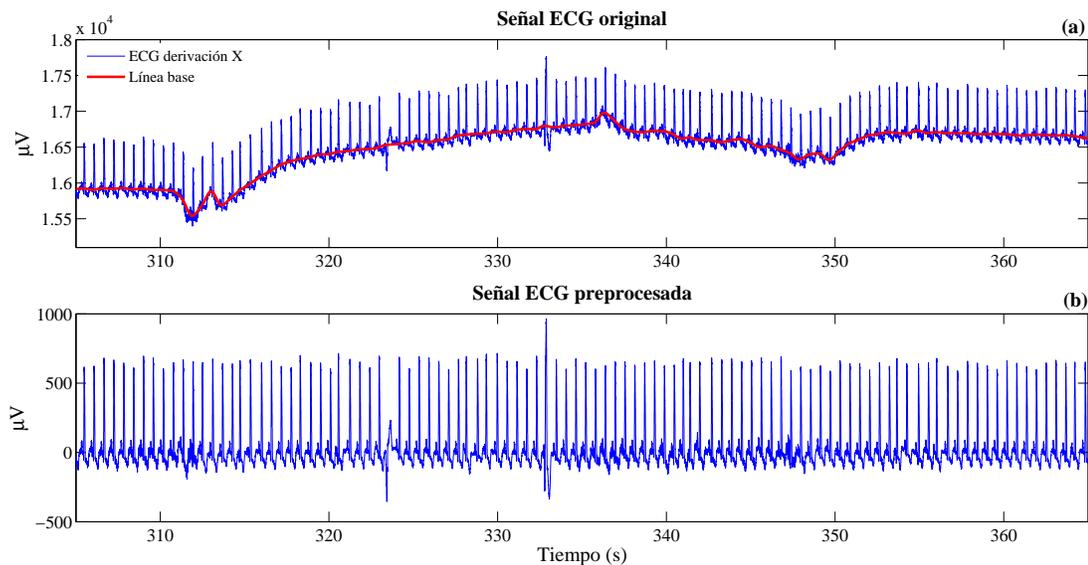
La señal electrocardiográfica representa la actividad eléctrica del corazón. A partir de su caracterización se pueden realizar diferentes estudios asociados con la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) relacionados con la actividad del sistema nervioso autónomo [10], índices extraídos del complejo QRS para la cuantificación de la isquemia [66], entre otros. En este capítulo se propone la extracción y uso de HRV y las pendientes del complejo QRS para la caracterización de los sujetos de estudios

### 3.1.1 Preprocesado de la señal ECG

Las señales ECG fueron filtradas aplicando un filtros digitales IIR pasa bajos a una frecuencia de corte de 250 Hz, y un filtro notch centrado a 50 Hz. Los filtros aplicados permiten la eliminación del ruido de alta frecuencia y la eliminación de la interferencia de la red eléctrica, respectivamente. La eliminación de la línea base se realizó aplicando el método de *cubic spline baseline* [3, 67], para ello fue necesario previamente la identificación de los puntos isoeletricos en cada ciclo cardíaco.

Las señales ECG fueron delineadas extrayendo los picos de las ondas R. Se considera como isoeletrico los puntos ubicados a 80 ms antes de cada pico de la onda R.

A partir de estos puntos isoeletricos y aplicando la técnica de *cubic spline* se estimo la curva que representa la línea base del registro. La figura 3.1 presenta a manera de ejemplo la señal ECG original de un paciente, el ajuste de la línea base, y la señal después de la eliminación de la línea base.



**Figura 3.1** (a) Señal ECG original y línea base a través de interpolación de los puntos isoeletricos estimados a partir de la onda R, y (b) Señal ECG una vez eliminada la línea base.

### 3.1.2 Extracción de las serie temporal RR y el complejo QRS

Las señales ECG fueron delineadas marcando los puntos principales en cada ciclo cardíaco. Las marcas que determinan las ondas Q, R y S se obtuvieron aplicando la técnica basada en *wavelet* [68]. Las serie temporal RR se obtuvieron a partir de las distancias de los picos sucesivos de las ondas R.

Tanto las señales con la detección de los latidos cardíacos como las series temporales RR fueron preprocesadas para descartar posibles latidos anormales como valores fuera de rango, *ouliers*, valores espurios, etc. Las series RR fueron analizadas en una

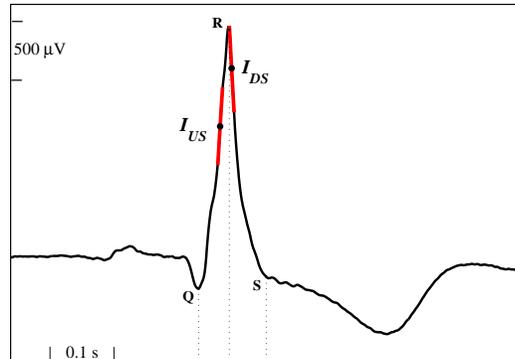
ventana móvil de 60 segundo de longitud para determinar y descartar valores que estuvieran fuera del rango de su valor medio  $\pm 5$  desviaciones estándar.

Para la detección de posibles latidos anormales se aplicó la técnica de pulso integral de frecuencia modulada (IPFM del inglés *integral pulse frequency modulation*) [69]. Cada latido y valor fuera del rango fue inspeccionado visualmente y descartado de los registros siempre que fuera necesario. Se verificó que el número de incidencias de cada registro fuera menor al 10% para considerarlo valido para el estudio, en caso contrario los registros fueron descartados.

Las series RR fueron remuestreadas a 4 Hz mediante la técnica del *cubic spline* [3]. Posteriormente, las series fueron filtradas, y se elimino la tendencia lineal. A partir de esta serie RR se calculó la HRV tanto en el dominio del tiempo y de la frecuencia [10].

### 3.1.3 Extracción de las pendientes del complejo QRS

Una forma de caracterizar el complejo QRS es a partir de las pendientes de subida y de bajada de la onda R. La pendiente de subida del complejo QRS ( $I_{US}$ ) fue definida como la pendiente de la recta ajustada a la señal ECG en una ventana de 8 ms centrada en el punto de máxima pendiente entre los picos Q y R. De igual manera, la pendiente de bajada ( $I_{DS}$ ) fue definida entre los picos R y S. La Figura 3.2 representa gráficamente la ubicación de las pendientes  $I_{US}$  y  $I_{DS}$  en un latido cardíaco.



**Figura 3.2** Pendientes de subida y bajada,  $I_{US}$  y  $I_{DS}$  respectivamente, de las rectas ajustadas al complejo QRS, en los puntos de máxima pendiente.

Los latido descartados, en base al análisis de ventana móvil y el criterio IPFM, en las series RR también fueron descartados para el estudio de las pendientes del complejo QRS. En base a estos valores de pendiente se construyeron las series temporales correspondientes. Las series  $I_{US}$  y  $I_{DS}$  fueron remuestreadas a 4 Hz, filtradas, y se eliminó la tendencia lineal.

## 3.2 Señal de presión sanguínea

Pacientes diagnosticados con fallo cardíaco (HF) presentan desordenes estructurales o funcionales en el sistema cardiovascular, debidos principalmente a problemas en la arteria coronaria, hipertensión, o cardiomiopatías [70, 71]. Medidas como la fracción de eyección ventricular (%EF), o el índice del New York Heart Association (NYHA) permiten la cuantificación de estos desordenes.

El registro de la señal de presión sanguínea (BP) permite el estudio de la dinámica del sistema cardiovascular, pudiendo llegar a ser una alternativa al uso de técnicas invasivas [72]. El estudio de esta señal puede contribuir a analizar cambios en el gasto cardíaco, la fracción de eyección, o se pueden extraer medidas alternativas

a la variabilidad del ritmo cardíaco en función de los tiempos de ocurrencia de la sístole [72, 73].

Las señales de presión sanguínea utilizadas en esta tesis son parte de la base de datos HERIS de pacientes con cardiomiopatía isquémica y dilatada. En esta sección se describe el preprocesado y la caracterización de estas señales de presión sanguínea.

### 3.2.1 Preprocesado de la señal de presión sanguínea

Las señales de presión sanguínea analizadas en esta tesis, que forman parte de la base de datos HERIS, fueron registradas a 1600 Hz mediante un pulsioxímetro conectado al dedo del paciente. En la etapa de preprocesado las señales fueron filtradas para eliminar la interferencia, la influencia de la red eléctrica, y se eliminó la tendencia lineal.

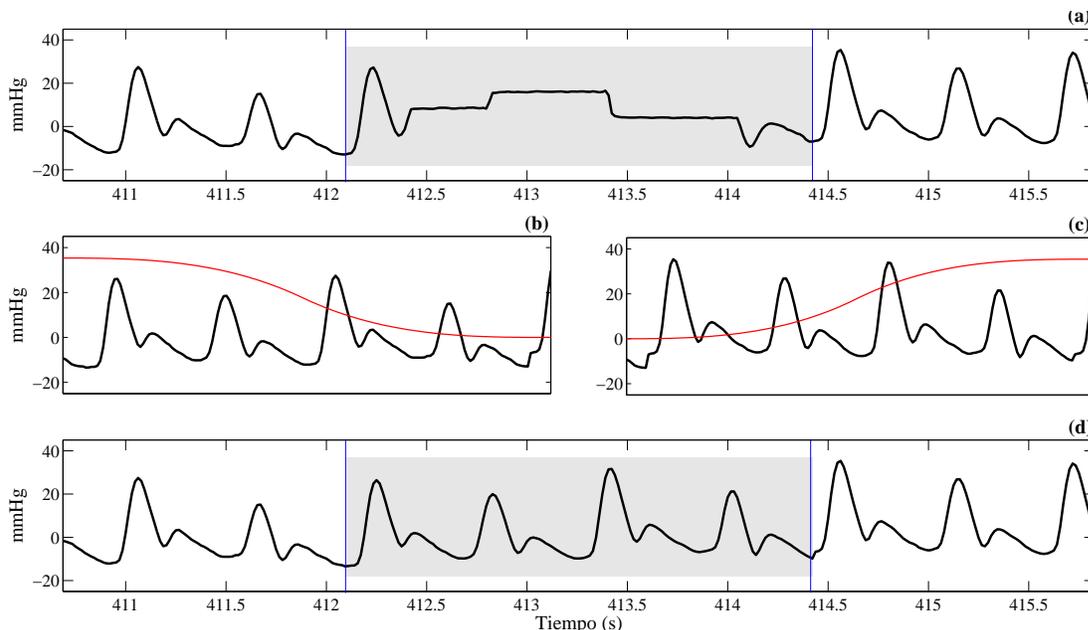
Aplicando la función de la sumatoria de la pendiente (*SSF*) [74] se delinearon las señales BP marcando el máximo de la sístole (SYS), definida como el punto máximo de presión en cada ciclo cardíaco, el final de la diástole (DIA), definido como el mínimo de presión más próximo previo a la aparición de la SYS. Para el delineado, la señal fue filtrada pasa bajos a 32 Hz y remuestreadas a 64 Hz.

Los registros de la señal de BP presentan interrupciones de forma aleatoria debido a la calibración del sensor, que se produce para ajustar la lectura de la presión sanguínea en función de la presión entre el dedo y el propio sensor. Con el fin de poder analizar la dinámica de estas señales a lo largo del tiempo y la interacción con otras señales se propuso un método para simular los ciclos de BP perdidos en los periodos de calibración, a partir de los ciclos anteriores y posteriores a la misma señal. Para ello se detectaron los instantes de tiempo inicial y final de los segmentos de calibración y se marcaron los puntos de DIA más próximos a estos. En función del tamaño del

segmento de calibración se determinaron el número de ciclos anteriores y posteriores posibles a simular dentro de este segmento, ajustandolos en el tiempo para que tengan la misma longitud del segmento a reemplazar. Estos segmentos de señal son también ajustados en amplitud de acuerdo a una ventana definida por [75, 76]:

$$w(n) = \begin{cases} 1 - \frac{1}{2}(2u(n))^\alpha, & u(n) \leq \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2}(2 - 2u(n))^\alpha, & u(n) > \frac{1}{2} \end{cases} \quad (3.1)$$

donde  $u(n) = (n - n_s)/(n_e - n_s)$ , y  $n_e$  y  $n_s$  son los puntos de inicio y fin de la calibración, respectivamente. El segmento de señal anterior a la calibración es ajustada en amplitud multiplicado por la función  $w(n)$ , mientras que el segmento de señal posterior a la calibración es multiplicada por  $1 - w(n)$ . La pendiente de atenuación de la función  $w(n)$  depende del parámetro  $\alpha$  que para estas señales fue elegido como  $\alpha = 3$  [77]. Finalmente, como resultado de este proceso se obtiene la señal reconstruida en función del valor medio de las señales anterior y posterior a la calibración ajustadas en tiempo y amplitud. La Figura 3.3 representa de forma esquemática todo el proceso de simulación: la señal BP antes y después de la reconstrucción, y los tramos de señal usados para la reconstrucción.



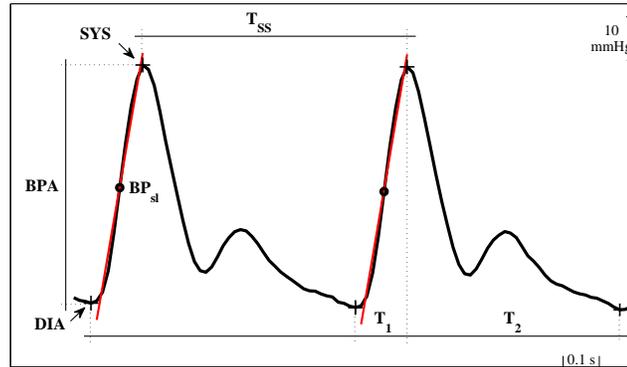
**Figura 3.3** (a) Señal original de presión sanguínea que contiene un segmento de calibración, (b) y (c) tramos de señal anterior y posterior a la calibración y sus respectivas funciones  $w(n)$ , y (d) señal reconstruida.

### 3.2.2 Extracción de las series temporales

La caracterización de las señales BP se realizó en base a los puntos característicos de la sístole y diástole, la amplitud de la onda, y el tiempo de la aparición de estos puntos en cada ciclo cardíaco. El estudio de la variación en amplitud de la señal se realizó a partir de la diferencia de amplitud entre la SYS y DIA ( $BPA$ ), y de la pendiente de subida en la sístole ( $BP_{SL}$ ), definida como la pendiente de la recta ajustada a la señal de BP en una ventana de 200 ms de longitud, centrada en el punto de mayor pendiente entre la DIA y la siguiente SYS [78].

Se calcularon los intervalos de tiempo entre SYS sucesivas ( $T_{SS}$ ), y las series temporales a partir del tiempo transcurrido entre la DIA y la siguiente SYS ( $T_1$ ), y entre la SYS y el final del ciclo cardíaco ( $T_2$ ) [71]. La Figura 3.4 un ejemplo de los

parámetros extraídos de la señal de BP en amplitud y tiempo.



**Figura 3.4** Parámetros característicos extraídos de la señal de BP.

Los valores obtenidos de los latidos ectópicos, así como otros *outliers* y valores espurios fueron eliminados. Estas nuevas series de datos fueron remuestreadas a 4Hz aplicando la función *cubic spline*. Finalmente, las señales fueron filtradas y eliminada la tendencia lineal.

### 3.3 Señal de flujo respiratorio

Una forma de caracterizar las señales de flujo respiratorio (FLW) es a partir de las series que definen los tiempos de inspiración y espiración del ciclo respiratorio, y el área bajo la curva de la señal de de flujo que permite estimar estimar los volúmenes de aire circulante durante la inspiración y espiración.

Pacientes con fallos cardíacos crónicos, pueden desarrollar patrones respiratorios anormales anormales con oscilaciones periódicas provocando aumento y disminución de la ventilación, llegando a realizar apneas en los casos más severos [46, 79]. Este patrón se asemeja al comportamiento de una señal modulada en amplitud (AM) [45].

Como parte de la caracterización de las señales de flujo respiratorio se propone

el calculo de un índice de modulación a partir de la envolvente de la señal de FLW. Este índice permitirá la estratificación de los pacientes de acuerdo a su modulación y la delimitación de segmentos de señal donde se producen respiraciones periódicas.

Para el estudio de las señales de flujo respiratorio se utilizaron los registros de las bases de datos HERIS y WEANDB. En la Figura 3.5c a manera de ejemplo se puede observar una señal de flujo respiratorio.

### 3.3.1 Detección de los puntos significativos

Los puntos de máxima inspiración ( $I_{max}$ ) y mínima espiración ( $E_{max}$ ), fueron marcados en base de la función de sumatoria de pendiente ( $SSF$ ) [74]. La utilización de esta función permite la correcta selección de  $I_{max}$  cuando hay más de un pico en la inspiración, y descartar los picos producidos por artefactos. Sobre una ventana móvil de 750 ms de longitud se estima la sumatoria de las pendientes positivas ( $SSp_i$ ) y negativas ( $SSn_i$ ) de la señal de FLW de acuerdo con:

$$SSp_i = \sum_{k=i-\omega}^i \Delta\mu_k, \Delta\mu_k = \begin{cases} \Delta y_k : & \Delta y_k > 0 \\ 0 : & \Delta y_k \leq 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

$$SSn_i = \sum_{k=i-\omega}^i -\Delta\mu_k, \Delta\mu_k = \begin{cases} 0 : & \Delta y_k \geq 0 \\ \Delta y_k : & \Delta y_k < 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

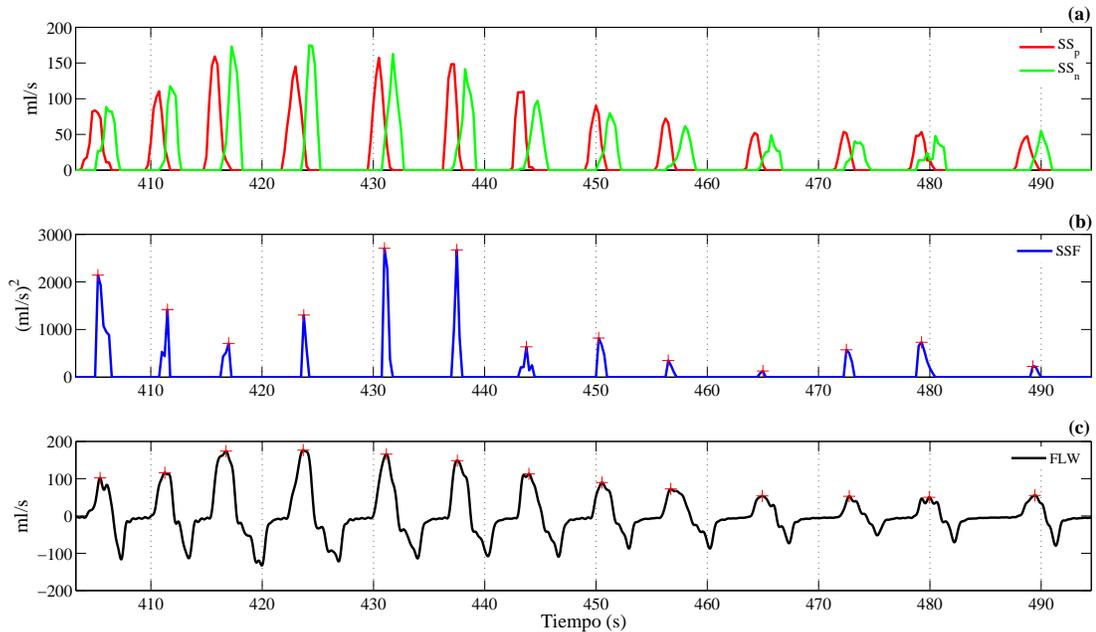
donde la pendiente  $\Delta y_k = y_k - y_{k-1}$ ,  $y_k$  es el valor de la señal FLW en la muestra  $k$ , y  $\omega$  es la longitud de la ventana seleccionada. Todo valor de pendiente inferior al 10% del valor medio de todas las pendientes es considera igual a cero. Finalmente, la señal de la sumatoria de pendientes  $SSF$  queda definida de acuerdo con  $SSF_i = SSp_i \times SSn_i$ . La Figura 3.5a presenta a manera de ejemplo las diferentes gráfica de  $SSp_i$  y  $SSn_i$

para la señal de flujo respiratorio de un paciente, mientras que la Figura 3.5b muestra la señal  $SSF$  resultante.

En una ventana de 75 ms centrada en cada una de los puntos máximos de la señal  $SSF$  se buscaron los puntos máximos en la señal original de FLW. En función de estos puntos máximos se calculó un valor umbral adaptativo ( $Up$ ), que cambia cada vez que se detecta un nuevo punto máximo  $I_{max}$  de la señal de FLW de acuerdo con

$$Up = (3/4)Up + (1/4)I_{max}. \quad (3.4)$$

Los picos superiores a este umbral son considerados picos de máxima inspiración. Aplicando el mismo método fueron marcados los puntos de mínima espiración. La Figura 3.5 presentan las señales  $SSF$  y FLW marcadas en sus puntos máximos. Estimando los cruces por cero entre los puntos  $I_{max}$  y  $E_{max}$  se obtuvieron los puntos de inicio y fin de la inspiración y la espiración.



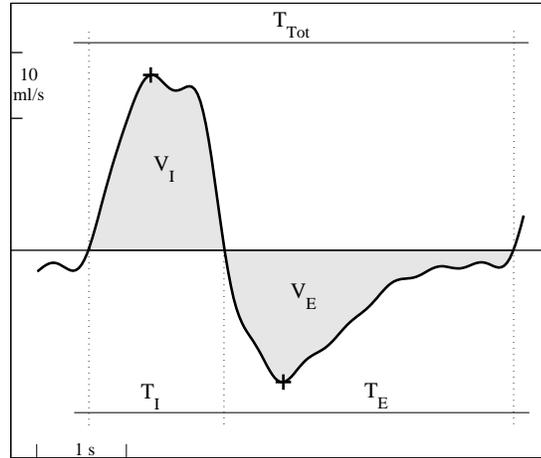
**Figura 3.5** (a)  $SSp$  y  $SSn$ , (b)  $SSF$  y puntos máximos, y (c) señal FLW y puntos de máxima inspiración.

### 3.3.2 Extracción de las series temporales

Las series temporales calculadas a partir de los tiempos y volúmenes estimados en la señal de flujo respiratorio permiten describir el comportamiento del patrón respiratorio [80]. A continuación se describen las series temporales extraídas:

- *Duración del ciclo respiratorio* ( $T_{Tot}$ ): Tiempo desde la marcación del inicio del ciclo hasta la marcación del fin del ciclo respiratorio, medida en segundos.
- *Tiempo de inspiración* ( $T_I$ ): Tiempo entre la marcación del inicio y del fin de la inspiración, medida en segundos.
- *Tiempo de espiración* ( $T_E$ ): Tiempo entre la marcación del inicio y del fin de la espiración, medida en segundos.
- *Volumen de inspiración* ( $V_I$ ): Área bajo la curva de flujo, entre los puntos de inicio y fin de la inspiración, medida en ml.
- *Volumen de espiración* ( $V_E$ ): Área bajo la curva de flujo, entre los puntos de inicio y fin de la espiración, medida en ml.

La Figura 3.6 muestra, a manera de ejemplo, los tiempos y volúmenes extraídos de un ciclo respiratorio de la señal de flujo respiratorio.



**Figura 3.6** Parámetros extraídos de la señal flujo respiratorio.

### 3.3.3 Cálculo de la envolvente

Para la estimación de la envolvente (*ENV*) de la señal de flujo respiratorio se propone el método basado en la interpolación de los puntos de máxima inspiración y mínima expiración, se considera que este método puede ser más preciso en la estimación frente a otros métodos más comúnmente usados. La *ENV* también fue estimada en base al cálculo del valor cuadrático medio y la transformada de Hilbert. Estos tres métodos de cálculo fueron valorados y cuantificados en señales simuladas de flujo respiratorio con altas componentes de ruido y picos *outliers* en inspiración y expiración.

**Interpolación de los puntos de máxima inspiración y expiración:** Los puntos de máxima inspiración ( $I_{max}$ ) se interpolaron definiendo una primera señal de la envolvente [6]. Previamente, fueron descartados los valores *outliers* verificados en una ventana móvil centrada en el valor  $I_{max}$  que se está actualizando. En función de los  $I_{max}$  se definió la envolvente de la inspiración ( $ENV_{ins}$ ). De manera análoga, con los picos de la expiración se definió la envolvente de la expiración ( $ENV_{esp}$ ). Finalmente,

las dos señales son escaladas y promediadas obteniendo la envolvente  $ENV$  de la señal de flujo respiratorio.

Aplicando la función de sumatoria de pendiente  $SSF$ , en la señal envolvente estimada, fueron identificados los tramos de pendiente próxima a cero con una duración superior a 5 segundos. Estos tramos fueron considerados como apneas y se asociaron a patrones respiratorios Cheyne-Stokes.

**Valor cuadrático medio (RMS):** En una ventana de longitud  $N_p$  se calcula el valor de la envolvente en función del valor cuadrático medio de acuerdo con:

$$ENV(n) = \sqrt{\frac{1}{N_p} \sum_{k=n-(N_p-1)}^n FLW(k)^2}. \quad (3.5)$$

La correcta selección del tamaño del inventanado es fundamental para evitar el aumento de los falsos positivos positivos de corta duración, y la segmentación de un mismo evento en varios tramos. Además, la incorrecta selección de la ventana hace que el algoritmo sea impreciso en la marcación de eventos tales como inicio o final de las apneas [81].

**Transformada de Hilbert:** En base a la transformada de Hilbert también se puede estimar la envolvente de una señal sin necesidad de la utilización de ventanas, y sin previo conocimiento de la frecuencia y fase de la envolvente [3]. La señal respiratoria puede ser expresada como una señal de muy baja frecuencia modulada por un coseno de frecuencia  $\omega$  y fase  $\phi$  de acuerdo con:

$$x(n) = a(n) \cos(\omega n + \phi) \quad (3.6a)$$

$$X(e^{j\omega}) = \frac{1}{2} [A(e^{j(\omega-\omega_m-\phi)}) + A(e^{j(\omega+\omega_m+\phi)})] \quad (3.6b)$$

donde  $x(n)$  representa la señal respiratoria, y  $a(n)$  la envolvente.  $X$  y  $A$  son las señales de flujo y envolvente, respectivamente, en el dominio de la frecuencia. Aplicando la transformada de Hilbert es posible obtener la señal de flujo desplazada en  $90^\circ$  ( $\bar{x}(n)$ ). De igual manera  $x_A(n)$  representa la versión desplazada de la envolvente [82]. De esta manera la envolvente queda definida por:

$$x_A(n) = a(n)e^{j\omega_m n} \quad (3.7a)$$

$$a(n) = |x_A(n)| = \sqrt{x(n)^2 + \bar{x}(n)^2} \quad (3.7b)$$

### 3.3.4 Estimación del índice de modulación

Como método cuantitativo de la modulación en amplitud se propone el cálculo del índice de modulación a partir de las diferencias de amplitud entre los puntos máximos y mínimos de cada ciclo de la envolvente. Formalmente una señal modulada en AM esta definida en función de la señales moduladora y portadora de acuerdo con:

$$v(t) = V_p \left( 1 + \frac{V_m}{V_p} \sin(2\pi f_m t) \right) \sin(2\pi f_p t) \quad (3.8)$$

siendo  $V_m$  la amplitud y  $f_m$  la frecuencia de la señal moduladora, y  $V_p$  y  $f_p$  los parámetros de la señal portadora. Por definición, la frecuencia de la señal portadora es superior a la frecuencia de la señal moduladora. Considerando los valores de amplitud de la moduladora y portadora el índice de modulación ( $M$ ) está definido en función de la relación de las amplitudes entre las dos señales:

$$M = \frac{V_m}{V_p} 100\%. \quad (3.9)$$

La señal modulada  $v(t)$  presenta una envolvente estacionaria, con valores máximos ( $V_{max}$ ) y mínimos ( $V_{min}$ ) constantes en el tiempo. El valor del índice  $M$  también puede ser definido por:

$$M = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max} + V_{min}} 100\%. \quad (3.10)$$

En pacientes con respiración periódica, los valores de  $V_{max}$  y  $V_{min}$  no son constantes, variando a lo largo del tiempo de acuerdo a las necesidades de ventilación propias de cada instante de tiempo y de cada paciente. El índice de modulación  $M$  para las señales FLW se define para cada ciclo de modulación, en función cada de  $V_{max}$  y del valor medio de los valores  $V_{min}$  anterior y posterior.

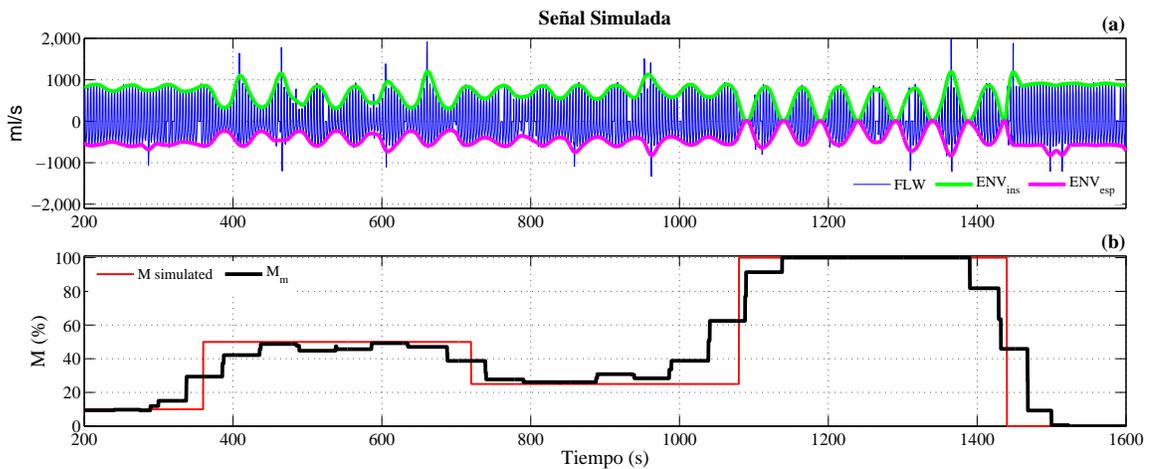
Para las envolventes calculadas con el método de la interpolación, el valor de  $M$  es el valor medio de los valores de  $M$  calculados en la  $ENV_{ins}$ , y  $ENV_{esp}$ . El promediado permite la reducción del error producido por la sobre o subestimación de la modulación. Con los métodos de la transformada de Hilbert y el  $RMS$ , el índice de modulación  $M$  se estima directamente sobre la envolvente obtenida.

### 3.3.5 Validación de los algoritmos

La evaluación de los diferente métodos de estimación de la envolvente y el calculo del valor de  $M$  se realizó sobre una señal de flujo respiratorio simulada. Esta señal fue modulada en amplitud de acuerdo con la Ec.3.8, definiendo 5 tramos de señal cada uno con un valor diferente de  $M$ . Finalmente, se introdujeron de forma aleatoria picos, tramos sin registro, y ruido blanco sobre toda la señal.

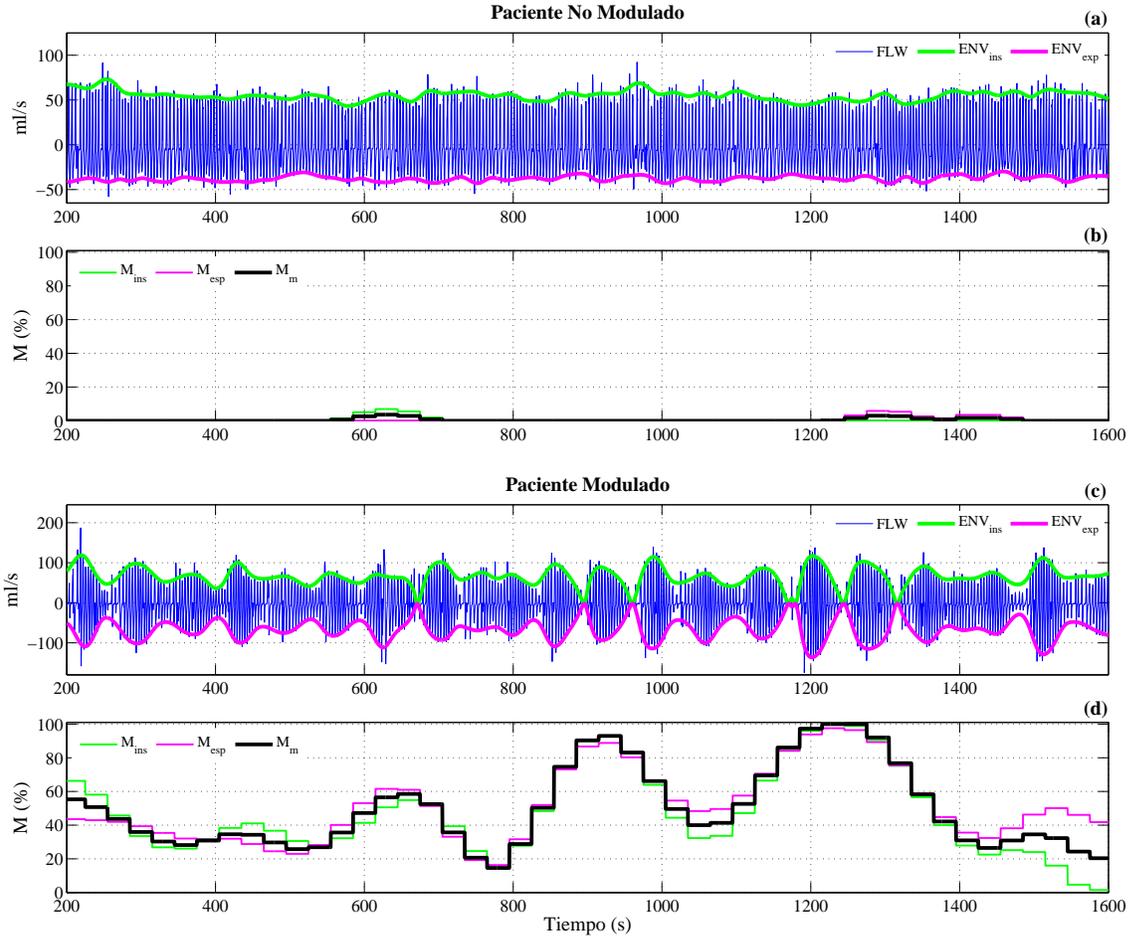
Para cada método se obtuvo la señal ENV y el índice de modulación  $M$ . El criterio para la selección del mejor método para la estimación de la envolvente se obtuvo en

función del error relativo ( $err$ ) calculado entre los valores de  $M$  estimados y los definidos por la simulación. El método de *interpolación de los puntos de máxima inspiración y espiración* fue el método con menor error ( $err = 15\%$ ), mientras que el calculado por *RMS* fue el método con el mayor error ( $err = 40\%$ ). La Figura 3.7 se presenta a manera de ejemplo una señal FLW simulada, la  $ENV_{ins}$ , la  $ENV_{esp}$  estimadas con la interpolación, y el índice  $M$  calculado a partir de la envolvente.



**Figura 3.7** (a) Señal FLW simulada,  $ENV_{ins}$ , y  $ENV_{esp}$ , (b) Valores de  $M$  estimados para cada ciclo de la envolvente.

En la Figura 3.8 se presentan a manera de ejemplo la señal FLW y los valores de  $M$  para un paciente no modulado (3.8 a y b) y para un paciente modulado (3.8 c y d). Los valores de  $M$  fueron remuestreadas a una frecuencia de 4 Hz, mediante la aplicación del método del vecino más cercano.



**Figura 3.8** Señal de FLW y sus envolventes, y el valor de  $M$  a lo largo del tiempo (a-b) para un paciente no modulado, (c-d) para un paciente modulado.

### 3.4 Señal de volumen respiratorio

Las señales de volumen respiratorio (VOL) se registraron por medio bandas pletismográficas de inducción. Este tipo de señal registra directamente los cambios de volumen de la cavidad torácica; su fiabilidad depende de la correcta calibración, del preprocesado de la señal y de la eliminación de artefactos. La caracterización de esta señal está centrada en los valores de cambios de volúmenes de inspiración y espiración y

los instantes de tiempo en los que se producen. Adicionalmente, se calculó el valor de volumen pulmonar al final de una espiración (EELV).

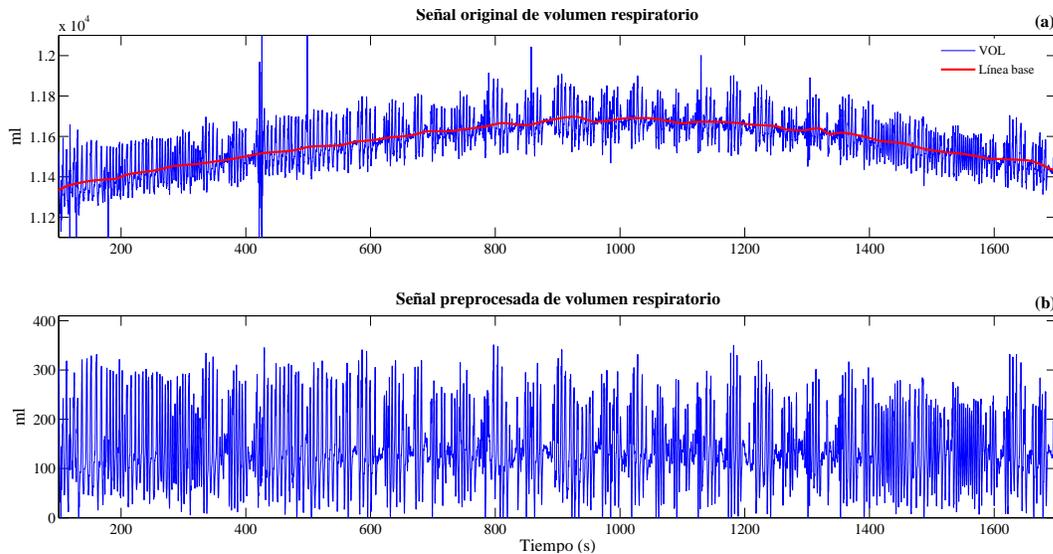
Los cambios de capacidad funcional residual (CFR) son de especial interés para el estudio de los cambios de volumen pulmonar en pacientes con respiraciones periódicas. El registro de la CFR no se puede realizar por medio de bandas pletismográficas, sin embargo las medidas EELV permiten el estudio de los cambios de CFR para cada ciclo respiratorio. El uso de las bandas pletismográficas puede ser una alternativa en técnicas como la dilución de gases o la pletismografía pulmonar para el registro de los cambios en la CFR, como medida orientativa dado que su precisión y fiabilidad aún necesita ser valorada [50].

### 3.4.1 Preprocesado de la señal

Las señales de volumen fueron registradas a 1600 Hz, y forman parte de la base de datos HERIS. Debido a la presencia de ruido producido por la red eléctrica las señales fueron filtradas con un notch centrado a 50 Hz. Posteriormente, al igual que las señales de flujo respiratorio, las señales de volumen fueron filtrada con un filtro pasa bajos a 16 Hz y remuestreadas a 32 Hz.

La eliminación de la línea base se realizó adaptando el algoritmo *cubic spline baseline* aplicado a las señales de ECG [3]. Usando una ventana móvil de 5 segundos de longitud se eliminó el valor medio de la señal de volumen respiratorio, y se detectaron los cruces por cero de cada uno de los ciclos respiratorios. Estos puntos se consideran como valores isoelectricos para la descripción de la línea base. Para disminuir la influencia de los *outliers* en el cálculo de los cruces por cero, se promediaron los valores de cruce por cero de 3 ciclos respiratorios consecutivos. Estos valores promedios fueron ajustados a una curva aplicando el método de interpolación lineal. La Figura

3.9 presenta la señal original de un paciente, la detección de su línea base, y la señal después de la eliminación de esta línea base.



**Figura 3.9** (a) Señal VOL original y línea base estimada a través de interpolación de los puntos isoelectrónicos, y (b) Señal VOL filtrada y eliminada la línea base.

El método de registro por medio de bandas pletismograficas es muy sensible a la aparición de picos *outliers* tal como se puede apreciar en el paciente ejemplo de la Figura 3.9. Para la detección de estos *outliers* se uso una ventana móvil de 10 segundos de longitud donde se verifican los picos superiores o inferiores a la media  $\pm 5$  desviaciones estándar calculadas en esta ventana. Todo pico superior o inferior a este rango fue considerado como un *outlier*.

Una vez detectado el pico *outlier* fueron detectados los cruces por cero, aplicando el método de la derivada, para definir el inicio y el final de cada ciclo respiratorio. La amplitud de todos estos valores fue normalizada respecto a 1 y multiplicados por el valor medio del resto de picos en esta venta de 10 segundos.

### 3.4.2 Extracción de las series temporales

Aplicando la técnica de SSF descrita en la Sección 3.3.1, se buscan los puntos máximos y mínimos de volumen en cada ciclo respiratorio, que describen el volumen al fin de la inspiración (EILV) y el volumen al final de la espiración (EELV), respectivamente. La diferencia entre un valor mínimo de volumen y el siguiente valor máximo permite estimar el valor del volumen inspirado ( $V_I$ ), y la diferencia entre un máximo y el siguiente mínimo describen el valor del volumen espirado ( $V_E$ ). En general, los valores de  $V_I$  y  $V_E$  deberían ser muy parecidos, describiendo el volumen tidal en un paciente, siendo la diferencia entre estos valores muy próxima a 0. Debido a la presencia de respiraciones periódicas se cree que estos valores no son iguales y que los volúmenes de inspiración y espiración se van compensando a lo largo de los ciclos de modulación [49,50]. Por lo tanto también se calculan los valores de la diferencia de volumen entre la inspiración y espiración para cada uno de los ciclos respiratorios ( $V_D$ ).

Los valores medios de los registros de VOL dependen del volumen inicial de los pulmones al momento de colocar las bandas, de la posición, y el ajuste inicial de estas bandas. Este valor medio proporciona un nivel de EILV y de EELV, que es diferente para cada paciente. Por ello no se consideran los valores de EELV sino sus cambios en cada uno de los ciclos respiratorios. La Figura3.10 representa un tramo de registro de señal de la señal de volumen respiratorio, y los parámetros calculados.

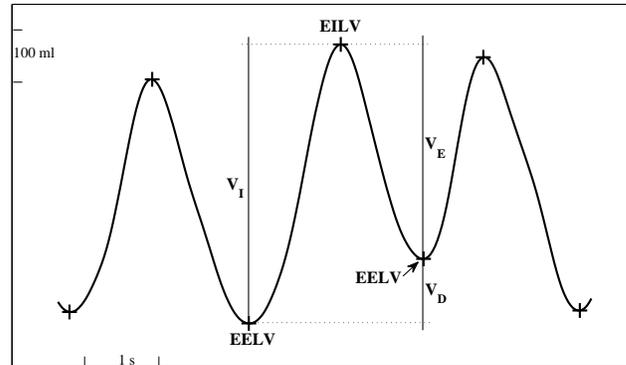


Figura 3.10 Parámetros extraídas de la señal VOL.

Finalmente, para cada una de las series de datos obtenidos de  $V_I$ ,  $V_E$ ,  $V_D$ , y  $EELV$  se eliminó la línea base y los *outliers*, y se remuestrearon a 4 Hz mediante interpolación por el método de *cubic spline function*.

### 3.5 Resumen

El objetivo de este capítulo es revisar las técnicas de preprocesado y delineación aplicadas al estudio de las señales cardiovasculares y respiratorias. Para esto se trabajó con las siguientes señales: electrocardiograma, señal de presión sanguínea, señal de flujo respiratorio, y señal de volumen respiratorio.

En general, todas las señales fueron filtradas eliminando las componentes de alta frecuencia fuera del rango de trabajo de cada una de ellas, se eliminó la línea base, se filtró la componente frecuencial producida por la interferencia de la red eléctrica, y se eliminaron los picos *outliers*. En particular, la señal de presión sanguínea tuvo que ser reconstruida en tramos donde aparecían segmentos de calibración del sensor.

La delineación de las señales ECG se realizó aplicando un método basado en *wavelet* [68], obteniéndose la marcación de las ondas Q, R, y S. A partir de la identificación de

estas ondas se obtuvieron las siguientes series temporales: la distancia entre ondas R consecutivos (RR), la pendiente de subida entre las ondas Q y R ( $I_{US}$ ), y la pendiente de bajada entre las ondas R y S ( $I_{DS}$ ). Las HRV, estimada a partir de las series RR, ha sido ampliamente usado como índice de la actividad del sistema nervioso autónomo. Las señales relacionadas con las pendientes del complejo QRS han sido probadas exitosamente en la descripción de pacientes con isquemia del miocardio [10, 66].

La señal de presión sanguínea permite el estudio de la dinámica del sistema cardiovascular, siendo una alternativa a los estudios invasivos [72]. La caracterización de la señal BP se hizo en función de los siguientes parámetros: el punto máximo de la sístole (SYS), el punto mínimo de la diástole, la diferencia de amplitud entre la SYS y la DIA ( $BPA$ ), la pendiente de subida en la sístole ( $BP_{SL}$ ), el tiempo entre la DIA y la siguiente SYS ( $T_1$ ), el tiempo entre la SYS y el final del ciclo cardíaco ( $T_2$ ), y el intervalo de tiempo entre SYS sucesivas ( $T_{SS}$ ) [71, 78]. Esta marcación fue realizada para cada uno de los ciclos cardíacos, obteniéndose una serie temporal por cada uno de los puntos de marcación descritos.

Aplicando una adaptación del método de SSF, las señales de flujo respiratorio fueron caracterizadas, marcando los puntos de máxima inspiración, de mínima espiración, y los cruces por cero. En base a estos puntos marcados se obtuvieron las series correspondientes a: duración del ciclo respiratorio ( $T_{Tot}$ ), el tiempo de inspiración ( $T_I$ ), el tiempo de espiración ( $T_E$ ), el volumen de inspiración ( $V_I$ ), y el volumen de espiración ( $V_E$ ).

Varios pacientes de la base de datos HERIS, con insuficiencia cardíaca crónica, presentaban respiración periódica, que en algunos casos llegaban a realizar apneas. Por este motivo, se propone el estudio de la modulación y de la envolvente de la señal de flujo respiratorio. Se analizaron las ventajas y desventajas de los principales

métodos para la estimación de la envolvente, probando su rendimiento en señales simuladas, obteniéndose el menor error con el método de *interpolación de los puntos máximos*. A partir de la envolvente se pudo estimar el índice  $M$  de modulación en cada tramo de la señal de FLW.

Usando bandas pletismográficas se obtuvo la señal de cambios de volumen respiratorio. Mediante la marcación de los puntos en esta señal se obtuvo el volumen inspirado ( $V_I$ ) y el volumen espirado ( $V_E$ ). Los valores de  $V_I$  y  $V_E$  deberían ser muy parecidos, y su diferencia muy próxima a cero, sin embargo debido a la presencia de respiraciones periódicas se cree que estos valores no son iguales y que los volúmenes de inspiración y espiración se van compensando a lo largo de los ciclos de modulación [49, 50]. En base a esto se calculó el valor de la diferencia entre  $V_I$  y  $V_E$  ( $V_D$ ). Adicionalmente, se registraron los valores del volumen al fin de la inspiración (EILV) y el volumen al final de la espiración (EELV). El estudio de los cambios de volumen permiten analizar el comportamiento de la capacidad funcional residual.

Todas las series temporales obtenidas, también fueron preprocesadas, y remuestreadas a 4 Hz. Además, fueron sincronizadas en el tiempo debido a que se realizaron estudios de más de una señal a la vez para analizar la dinámica de la interacción cardiorespiratoria.

Para el estudio de la interacción cardiorespiratoria se propone la caracterización de las señales, además del estudio de las series temporales extraídas. Señales como el RR y el  $T_{SS}$ , o las señales de  $V_I$  calculadas a partir del flujo y volumen respiratorio, estarán muy correlacionadas aportando información redundante. Sin embargo, la propuesta es obtener un gran número de señales y series, caracterizarlas, y mediante técnicas de reconocimiento de patrones determinar que señales o series aportan con mayor información al modelado de la interacción cardíaca y respiratoria.

## Capítulo 4

# Técnicas de clasificación y análisis estadístico

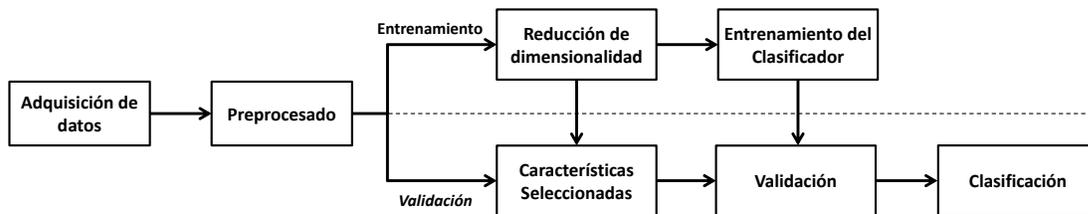
Las técnicas de reconocimiento de patrones permiten explicar los procesos de observación de un entorno, distinguir los patrones de interés, y tomar decisiones sobre la categoría de estos patrones. Por tanto, uno de los objetivos principales de estas técnicas es la clasificación supervisada o no supervisada de estos patrones que identifican estos procesos [7]. De acuerdo con Ripley [83], dados unos ejemplos de señales complejas y una correcta decisión para estos ejemplos, el reconocimiento de patrones consiste en realizar una decisión automática para la clasificación de futuras muestras.

El objetivo de este capítulo es presentar y comparar las diferentes técnicas de reconocimiento de patrones y análisis estadístico utilizadas en esta tesis, poniendo especial atención en los siguientes temas: entorno de registro de las señales, caracterización de las señales, análisis estadístico de las características, selección y extracción de las características, selección de las muestras para entrenamiento y validación de resultados, diseño y evaluación del rendimiento de los clasificadores.

Los cuatro métodos más conocidos para el reconocimiento de patrones están basados en la comparación de modelos, clasificaciones estadísticas, comparaciones estructurales, y redes neuronales [83]. En este estudio se propone trabajar principalmente con métodos estadísticos para el reconocimiento de patrones.

## 4.1 Reconocimiento de patrones

Planteado un problema de clasificación entre diferentes categorías, se busca un grupo de parámetros o características que permitan una discriminación automática de los diferentes grupos de pacientes. Las fronteras de decisión que separan las diferentes clases son definidas aplicando algoritmos basados de la teoría de la decisión estadística [7]. En la Figura 4.1 se representa un esquema del modelo de reconocimiento de patrones.



**Figura 4.1** Modelo del método estadístico para el reconocimiento de patrones (adaptada de [7]).

Las señales registradas son caracterizadas a partir de la extracción de un conjunto de parámetros que permitan describir el comportamiento de estas señales y sus patrones. En base a este conjunto de características se crea un espacio  $L$ -dimensional formado por las  $L$  parámetros extraídos. Este espacio es definido como el espacio de las características.

El conjunto de señales registradas, o muestras, y sus respectivas características son divididas en dos grupos: entrenamiento que permite el diseño y ajuste del modelo, y validación que permite calcular el error de clasificación y la posibilidad de generalización del modelo. En base a los datos de entrenamiento y a las características seleccionadas se diseña, genera y ajusta el modelo de clasificación. En el proceso de entrenamiento del modelo el espacio de características puede ser reducido en dimensionalidad, seleccionando una combinación o un subgrupo de características que permitan una mejor discriminación de las diferentes clases. En el proceso de validación, se consideran como entrada los datos del grupo validación, y usando el algoritmo ajustado por los datos de entrenamiento se calcula el error de predicción.

## 4.2 Entrenamiento supervisado y no supervisado

El entrenamiento hace referencia al diseño y ajuste del algoritmo que permite la reducción del error en el grupo de entrenamiento. En el reconocimiento de patrones con técnicas estadísticas existen dos modos principales de entrenamiento: supervisado basado en las muestras de entrenamiento a las que previamente se les han asignado etiqueta de clasificación, y no supervisados basado en muestras sin etiquetas [84, 85].

En el entrenamiento supervisado, se tiene un conocimiento previo de las clases a las que pertenecen las muestras del grupo validación. La optimización del algoritmo se hace en función de estas etiquetas asignadas a las muestras. El objetivo del entrenamiento supervisado, es el diseño del modelo que permita la predicción de la clase a la que pertenecen las muestras sin etiquetas. Existen varios métodos lineales y no lineales de clasificación supervisada como análisis discriminante, patrón del vecino más cercano, máquinas de soporte vectorial, entre otros.

En el entrenamiento no supervisada el clasificador busca agrupaciones naturales de los patrones de entrada, en función de las características extraídas. Cada una de estas agrupaciones de muestras se define como *cluster*. Las muestras de un mismo *cluster* estarán relacionadas con diferentes patrones de comportamiento implícitos o explícitos dentro del propio sistema.

### 4.3 Reducción de dimensionalidad

Se considera como característica o parámetro de un sistema cualquier aspecto distintivo, cualidad, o medida que permita la descripción de este sistema. Todas las observaciones y sus características, dispuestas de forma matricial forman el espacio de características de un sistema. El incremento de los parámetros extraídos aumenta la dimensionalidad del espacio, dispersando las observaciones y complicando su clasificación. Para que un sistema sea considerado fiable el número de características no puede ser mucho mayor que el número de muestras. En ciertos casos, el número de muestras necesarias crece de forma exponencial respecto al número de características utilizadas. Por tanto la dimensionalidad del sistema se debe mantener tan reducida como sea posible. La posible pérdida de información que se pueda tener al descartar algunas características se ve compensada por una caracterización más precisa en un espacio de menor dimensión. Sin embargo, una excesiva reducción en el número de parámetros puede producir una reducción en la capacidad de discriminación y por tanto una reducción en el rendimiento del clasificador.

### 4.3.1 Extracción de características

Dado un espacio de características  $x_i \in \mathfrak{R}_N$  se busca una función  $y = f(x) : \mathfrak{R}^N \rightarrow \mathfrak{R}^M$  para  $M < N$ , donde  $y \in \mathfrak{R}^M$  preserve la mayor parte de la información de la estructura de  $\mathfrak{R}^N$ . El error de clasificación calculado en este nuevo espacio  $\mathfrak{R}^M$  debe ser igual o menor al estimado en el espacio original  $\mathfrak{R}^N$ . Las transformaciones del espacio se pueden realizar aplicando diferentes transformaciones lineales y no lineales. Entre las técnicas más conocidas se pueden enumerar el análisis de componentes principales (PCA), el análisis discriminante lineal de Fisher (LDA), el análisis de componentes independientes (ICA), los perceptrón multicapa, y las variaciones no lineales del PCA basado en kernels [86].

### 4.3.2 Selección de características

Dado un grupo de características  $\mathbf{x} = \{x_i | i = 1, \dots, N\}$  se busca un subgrupo  $\mathbf{x}_M = \{x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iM}\}$  que cumpla la condición de  $M < N$ . Para la selección de las características, se usa una función objetivo que evalúe el error de clasificación de este subgrupo de características. En base a la medida de error obtenido se busca incluir características no consideradas o descartar alguna de las ya consideradas, siempre intentando minimizar el error.

En la literatura se pueden encontrar varios métodos de selección de características [87]. La selección secuencial de características es uno de los métodos más usados (SFS del inglés *sequential forward selection*). Esta selección se puede realizar a partir del conjunto vacío, añadiendo en cada iteración la característica con el mejor índice de clasificación individual; o se puede iniciar con todo el grupo de características, descartando en cada iteración la característica con el menor índice individual. En

cada uno de las iteraciones se evalúa el comportamiento del subgrupo seleccionado en base a la función objetivo [88].

## 4.4 Técnicas de clasificación

### 4.4.1 Análisis discriminante

El análisis discriminante es un método de clasificación supervisada comúnmente usada en reconocimiento de patrones y en *machine learning*. En base a las muestras de entrenamiento se genera una función discriminante, que permite la separación de las diferentes clases. Los límites de decisión son definidos por la función  $f(x)$  que forma el hiperplano de dimensiones  $D - 1$ , siendo  $D$  la dimensión del espacio original de características [89].

Existen varios tipos de funciones discriminantes, de los cuales el análisis discriminante lineal (LDA) es uno de los más comúnmente usados, debido a su simplicidad y a su bajo coste computacional. La función LDA está definida por [90]:

$$f(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^T \mathbf{x} + w_0 \quad (4.1)$$

donde  $\mathbf{x}$  denota el vector de características de la muestra,  $\mathbf{w}_T$  es la traspuesta del vector de pesos perpendicular al hiperplano que separa las diferentes zonas, y  $w_0$  es el valor de *offset* o *bias* que fija la superficie en un punto determinado. Por tanto, la función  $f(\mathbf{x})$  es la medida de la distancia del vector  $\mathbf{x}$  al hiperplano. Esta función discriminante permite la predicción de la clase de una nueva observación.

Otras funciones discriminantes comúnmente usadas son: análisis discriminante lineal diagonal (DLDA), análisis discriminante cuadrático (QDA) y cuadrático dia-

gonal, y análisis discriminante de Mahalanobis, entre otros [91, 92].

#### 4.4.2 K vecinos más cercanos

K vecinos más cercanos es una técnica de clasificación supervisada donde se asigna la etiqueta de pertenencia de una nueva muestra de acuerdo con las etiquetas de los vecinos más próximos [93]. Se define como grupo entrenamiento a las  $n$  muestras con etiqueta de acuerdo a:  $(\mathbf{x}_1, \theta_1), \dots, (\mathbf{x}_n, \theta_n)$  donde  $\mathbf{x}_i$  es un vector que describe las características de la muestra  $i$ , y  $\theta_i$  es el índice de la categoría a la que pertenece. Dada una nueva muestra sin etiqueta  $\mathbf{x}$  se busca la muestra  $\mathbf{x}_n \in \mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n$  que cumpla con la condición

$$\text{mín } d(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) = d(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}), \text{ siendo } i = 1, \dots, n. \quad (4.2)$$

La nueva muestra  $\mathbf{x}$  pertenece a la misma categoría  $\theta_n$  de la muestra más cercana  $\mathbf{x}_n$  perteneciente a esta categoría. Para la clasificación de una nueva muestra se pueden considerar los  $K$  vecinos más cercanos. En este caso la categoría  $\theta$  de la nueva muestra será asignada en función de la votación mayoritaria de los  $K$  vecinos más próximos.

#### 4.4.3 Máquinas de soporte vectorial

Las máquinas de soporte vectorial (SVM del inglés *support vector machine*) están basadas en la teoría del aprendizaje estadístico introducido por Vapnik *et al.* [94] a final de los años setenta, y se considera como una técnica alternativa al análisis polinomial, a las funciones de base radial, y a los clasificadores perceptrón de múltiple capa [95]. SVM ha sido aplicada exitosamente en diferentes campos, siendo considerada una técnica robusta, eficiente y versátil. En la mayoría de casos, su rendimiento

es significativamente superior en comparación con otros métodos tradicionales de clasificación [96].

SVM depende de la transformación del espacio original de características en un nuevo espacio con un número mucho mayor de dimensiones. Este incremento de dimensionalidad permite convertir un problema complejo de clasificación en uno más simple, que puede ser resuelto con una función discriminante. En el espacio modificado y mediante la función discriminante se define un hyperplano que maximice la distancia entre las categorías y permita su discriminación [84]. Si los datos no son separables, el hyperplano se define maximizando la distancia entre las categorías y minimizando el número de muestras mal clasificadas [8, 97]. Para el cálculo de SVM se trabaja con las observaciones del grupo de entrenamiento que se encuentran más próximas a la superficie de decisión, ya que se considera que estos datos aportan mayor información para la clasificación.

#### 4.4.3.1 Casos separables

Dado un grupo de datos de entrenamiento definido por  $\{\mathbf{x}_i, y_i\}$ , para  $i = 1, \dots, l$ ;  $y_i \in \{-1, 1\}$ ; y  $\mathbf{x}_i \in \mathfrak{R}^n$ . Asumiendo que los datos son separables por una función lineal, el hyperplano  $H_0$  permite la separación de las muestras con etiqueta positiva ( $y_i = 1$ ) de las muestras con etiqueta negativa ( $y_i = -1$ ). Una observación arbitraria  $\mathbf{x}_i$  es definida por la función [8, 85]:

$$f(\mathbf{x}) = \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b \quad (4.3)$$

donde  $\mathbf{w}$  es un vector perpendicular al hyperplano,  $|b|/\|\mathbf{w}\|$  es la distancia perpendicular del hyperplano al origen, y  $\|\mathbf{w}\|$  es la norma euclidiana de  $\mathbf{w}$ . Las muestras  $\mathbf{x}$  ubicadas en el hyperplano  $H_0$  cumplen la condición  $\mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b = 0$ .  $H_1$  y  $H_{-1}$  son

dos planos paralelos a  $H_0$ , definidos por  $f(\mathbf{x}) = 1$  y  $f(\mathbf{x}) = -1$ , respectivamente. El espacio entre estos dos planos se define como margen de clasificación, y su distancia es igual a  $2/\|\mathbf{w}\|$ .

El objetivo del algoritmo de SVM es la búsqueda del correcto hyperplano  $H_0$  que permita la correcta clasificación de cada una de las muestras de entrenamiento, y maximizar el margen de clasificación. Los hyperplanos  $H_1$  y  $H_{-1}$  marcan los límites del margen y definen las áreas de discriminación de acuerdo a:

$$\begin{aligned} \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b &\geq +1 \quad \text{para } y_i = +1, \text{ y} \\ \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b &\leq -1 \quad \text{para } y_i = -1. \end{aligned} \quad (4.4)$$

La Ec. 4.4 se puede expresar en una sola desigualdad de acuerdo con:

$$y_i(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b) \geq +1, \quad \forall i. \quad (4.5)$$

En consecuencia, se puede encontrar el par de hyperplanos que maximizan el margen minimizando la norma de la distancia  $\|\mathbf{w}\|^2$ , sujeto a las restricciones de la Ec. 4.5.

Aplicando los multiplicadores de Lagrange a la Ec. 4.5, se consigue que las restricciones sean reemplazadas por los propios multiplicadores de Lagrange, y que los datos de entrenamiento aparezcan en forma de producto punto entre vectores. La aplicación de Lagrange permite la generalización del procedimiento para casos no lineales. Introduciendo el multiplicador  $\alpha_i$ ,  $i = 1, \dots, l$ ; la Ec. 4.5 queda definida por:

$$L_p \equiv \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 - \sum_{i=1}^l \alpha_i y_i (\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b) + \sum_{i=1}^l \alpha_i. \quad (4.6)$$

Calculando la gradiente de  $L_p$  respecto a  $\mathbf{w}$  y  $b$ , se obtienen las condiciones:

$$\mathbf{w} = \sum_i \alpha_i y_i \mathbf{x}_i, \text{ y} \quad (4.7)$$

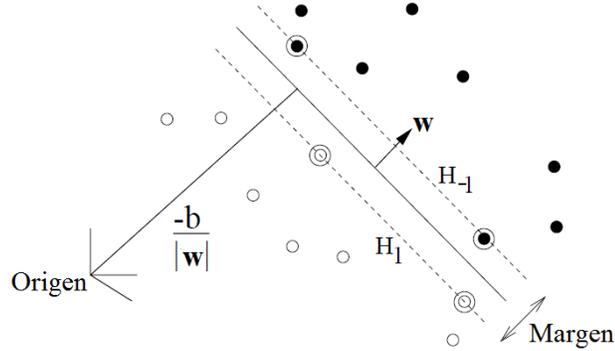
$$\sum_i \alpha_i y_i = 0. \quad (4.8)$$

Sustituyendo las restricciones 4.7 y 4.8, en la Ec. 4.6 se obtiene la optimización dual del problema de acuerdo con:

$$L_D = \sum_i \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j} \alpha_i \alpha_j y_i y_j \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j. \quad (4.9)$$

$L_p$  y  $L_D$ , correspondientes a las Ec. 4.6 y 4.9, son dos formas diferentes de Lagrange de la misma función objetivo, considerando diferentes restricciones. La solución de la búsqueda del mayor margen se obtiene minimizando  $L_p$ , o maximizando  $L_D$ .

Para cada uno de los puntos  $\mathbf{x}_i$  existe un multiplicador de Lagrange  $\alpha_i$ . Los puntos  $\mathbf{x}_i$  con valores de  $\alpha_i > 0$  son llamadas vectores soporte y forman parte de uno de los hiperplanos  $H_1$ ,  $H_{-1}$ . Los puntos con soluciones  $\alpha_i = 0$  pueden formar parte de uno de los hiperplanos o estar ubicados a uno de los costados del margen. Los vectores soporte son los puntos críticos del grupo de entrenamiento, debido a que están lo más próximo al posible límite de decisión, y son los que definen el diseño de la máquina de soporte vectorial. La Figura 4.2 presente un esquema de los vectores soporte, los hiperplanos y los margenes.



**Figura 4.2** Clasificación lineal de dos categorías aplicando SVM (adaptada de [8]).

#### 4.4.3.2 Casos no separables

Cuando dos categorías no son separables linealmente por un hiperplano, las condiciones definidas en la Ec. 4.4 deben ser modificadas introduciendo un coste adicional para las muestras que están en una región que no corresponde a su categoría. Esto permite suavizar los límites del margen, y se consigue introduciendo una variable positiva de holgura  $\xi_i$ , de acuerdo con [98]:

$$\begin{aligned}
 \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b &\geq +1 - \xi_i \quad \text{para } y_i = +1 \\
 \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b &\leq -1 + \xi_i \quad \text{para } y_i = -1 \\
 \xi_i &\geq 0 \quad \forall i.
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

Cuando un error ocurre  $\xi_i$  debe ser mayor a la unidad, y por tanto la sumatoria de los diferentes  $\xi_i$  es considerada como uno de los errores de entrenamiento. La asignación de un coste extra por el error modifica la función objetivo que debe ser minimizada de acuerdo con la función:

$$\frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 + C \cdot \left( \sum_i \xi_i \right) \tag{4.11}$$

donde  $C$  es un parámetro que permite modificar la penalización del error. El aumento del valor de  $C$  disminuye el número de errores permitidos, y por tanto también disminuye la capacidad de generalización. Este problema cuadrático puede ser resuelto maximizando la expresión dual  $L_D$  de la Ec. 4.9, aplicando las condiciones de  $0 \leq \alpha_i \leq C$ , y  $\sum_i^L \alpha_i = 0$ .

El clasificador resultante presenta lo que se conoce como los márgenes suaves para la clasificación. En el caso de  $C = \infty$ , no se puede definir ningún valor de  $\xi_i$ , excepto 0. Este caso particular hace referencia al clasificador SVM de márgenes rígidos. Los parámetros de penalización deben ser elegidos por el usuario de acuerdo con los datos y con la aplicación.

El valor óptimo de  $\alpha_i$  de los datos ubicados fuera del margen es cero. Los vectores soporte, considerados para el entrenamiento, están ubicados en los límites del margen, o dentro del área de margen y tienen un valor  $\alpha_i$  diferente de 0. El problema de clasificación consiste en la asignación de cada muestra  $\mathbf{x}$  a una de las dos clases. De acuerdo con la función *sign* las muestras quedan definidos por:

$$f(\mathbf{x}) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^{N_s} \alpha_i \cdot y_i \cdot (\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}) + b\right) \quad (4.12)$$

siendo  $N_s$  el número de vectores soporte. Debido a que  $N_s$  es una pequeña parte del grupo de entrenamiento, la implementación de SVM es muy práctica para grupos de datos numerosos.

#### 4.4.3.3 Casos no lineales

En ciertos casos la clasificación de los datos requiere una solución más compleja, siendo necesaria la aplicación de una separación no lineal. Debido a que no se puede encontrar una solución en el espacio original, se debe realizar una transformación

del espacio de características original en un nuevo espacio euclideo con un número mucho mayor de dimensiones, pasando de un sistema de orden  $d$   $\mathbf{R}^d \mapsto H$ . Los datos originales son proyectados en este nuevo espacio euclideo  $H$ , donde el algoritmo de entrenamiento solo depende del producto punto entre los datos de entrenamiento, de acuerdo a  $\Phi(\mathbf{x}_i) \cdot \Phi(\mathbf{x}_j)$  [99].

La utilización de una función kernel  $K$  que cumpla con la condición  $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \Phi(\mathbf{x}_i) \cdot \Phi(\mathbf{x}_j)$ , permite la transformación no lineal al nuevo espacio dimensional sin la necesidad de explicar el espacio  $\Phi$ . Un ejemplo de este tipo de función  $K$  es el kernel de base radial (RBF) descrito por:

$$K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \exp\left(\frac{-\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|^2}{2\sigma^2}\right). \quad (4.13)$$

Los vectores soporte son el centro de la función RBF, y  $\sigma$  es el área de influencia en el espacio original. El hyperplano optimo está definido en el nuevo espacio, describiendo límites no lineales en el espacio original. De esta manera la función no lineal de decisión está definida por:

$$f(\mathbf{x}) = \text{sign}\left(\sum_{i=1}^l \alpha_i \cdot y_i \cdot K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}) + b\right) \quad (4.14)$$

Diferentes funciones de penalización positiva y negativa pueden ser usadas para distribuciones desbalanceadas, o para asegurar la asimetría en los márgenes suavizados del hyperplano de separación. De acuerdo con la población de los grupos de clasificación, se pueden ponderar los valores del parámetro  $C$  a partir de [100]:

$$C_+ = C_- \frac{N_-}{N_+} \quad (4.15)$$

siendo  $(N_+, N_-)$  el número de muestras de los grupos de clasificación, y  $(C_+, C_-)$  los

parámetros de penalización. La correcta selección de los valores de penalización  $C$ , y de la característica del kernel  $\sigma$  es esencial para el correcto entrenamiento del modelo de la maquina de soporte.

#### 4.4.4 *Clustering K-means*

Dado un conjunto de datos  $\mathbf{X}$  compuesto por  $N$  observaciones  $\{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N\}$ , se pretende dividir este conjunto de datos en  $K$  subconjuntos o *clusters*  $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_K$ , de manera que entre los datos de un mismo *cluster* se presente la mayor similitud [89]. El método particional *K-means* es un método iterativo, que permite la división del conjunto en  $K$  subconjuntos. En cada una de las iteraciones se calculan los centroides de los  $K$  subconjuntos. Se asigna la pertenencia de cada dato al *cluster* con el centroide más próximo.

El vector  $\boldsymbol{\mu}_k$  para  $k = 1, \dots, K$  describe los centroides de cada uno de los *clusters*. Para la primera iteración se seleccionan aleatoriamente  $K$  observaciones como centroides y se calcula la distancia de cada observación a cada centroide  $\|\mathbf{x}_n - \boldsymbol{\mu}_k\|^2$  para  $n = 1, \dots, N$ , siendo  $N$  el numero de observaciones. Cada observación será asignada a un *clusters* de acuerdo con la función:

$$r_{nk} = \begin{cases} 1 & \text{Si } k = \arg \min_j \|\mathbf{x}_n - \boldsymbol{\mu}_j\|^2 \\ 0 & \text{en caso contrario} \end{cases} . \quad (4.16)$$

El objetivo en cada iteración es encontrar los valores de  $\{r_{nk}\}$  y de  $\{\boldsymbol{\mu}_k\}$  que minimicen la función  $J$  definida por

$$J = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K r_{nk} \|\mathbf{x}_n - \boldsymbol{\mu}_k\|^2 \quad (4.17)$$

Para ello en cada iteración después del cálculo de la función  $\{r_{nk}\}$  se vuelven a estimar los valores de los centroides de cada *cluster* de acuerdo con:

$$\boldsymbol{\mu}_k = \frac{\sum_n r_{nk} \mathbf{x}_n}{\sum_n r_{nk}}. \quad (4.18)$$

Con los nuevos valores de centroides se vuelve a calcular las distancias y la asignación de cada observación a un *cluster*, repitiéndose el proceso durante varias iteraciones. El algoritmo converge, y se detiene el proceso, cuando se optimiza la similitud entre los miembros de cada subconjunto, siendo la función  $J$  mínima.

## 4.5 Medidas de evaluación

Las medidas de la calidad de un clasificador supervisado están basadas en la capacidad que tiene el modelo generado para el correcto o incorrecto reconocimiento de las muestras respecto a las clases a las que pertenecen. Diferentes análisis estadísticos permiten obtener un valor predictivo univariante de cada una de los parámetros extraídos de un sistema.

### 4.5.1 Coeficiente de Fisher

El coeficiente de Fisher es un método ampliamente usado para la selección supervisada de características. En base a este criterio, una característica con valores similares en una misma clase obtiene un valor de coeficiente alto. Este cálculo permite estimar la diferencia de los grupos en base a una característica determinada [101, 102].

El coeficiente de Fisher se calcula a partir de la fórmula

$$FS = \frac{\sum_{k=1}^m s_k (\mu_{i,k} - \mu_i)^2}{\sum_{k=1}^m s_k \sigma_{i,k}^2} \quad (4.19)$$

donde  $\mu_i$  es el valor medio de la característica,  $s_k$  es el número de muestras de la clase  $k$ ,  $\mu_{i,k}$  es el valor medio de la característica en la clase  $k$ , y  $\sigma_{i,k}^2$  es varianza de la característica en la clase  $k$ .

### 4.5.2 Matriz de confusión

Una matriz de confusión o de error, es una tabla que permite presentar la clasificación de las muestras de acuerdo al estándar de oro y los datos obtenidos por el algoritmo clasificador (Tabla 4.1). De acuerdo con la clasificación original y el algoritmo de clasificación las muestras, son considerados los siguientes indicadores: VP, condiciones positivas correctamente clasificadas como positivas; FP, condiciones negativas incorrectamente clasificadas como positivas; VN, condiciones negativas correctamente rechazadas por el clasificador; FN, condiciones positivas incorrectamente rechazadas por el clasificador [103].

**Tabla 4.1** Matriz de confusión

		Condición	
		Condición Positiva	Condición Negativa
Test	Test +	Verdadero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
	Test -	Falso Negativo (FN)	Verdadero Negativo (VN)

La evaluación del algoritmo de clasificación se realiza en base a la matriz de confusión de acuerdo a:

- *Precisión (Acc)*: Permite la evaluación general de la efectividad del algoritmo de clasificación sin distinguir entre las diferentes condiciones.

$$Acc = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \quad (4.20)$$

- *Sensibilidad (Se)*: Esta medida permite la evaluación de la habilidad del clasificador para identificar una condición positiva correctamente.

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.21)$$

- *Especificidad (Sp)*: Representa la probabilidad de que un sujeto con una condición negativa obtenga un resultado negativo en el test del clasificador.

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.22)$$

- *Valor predictivo positivo (PPV)*: Este valor se define como el porcentaje de muestras con la prueba positiva que realmente tienen una condición positiva.

$$PPV = \frac{VP}{VP + FP} \quad (4.23)$$

- *Valor predictivo negativo (NPV)*: Se define como el porcentaje de muestras con la prueba negativa que realmente tienen una condición negativa.

$$NPV = \frac{VN}{VN + FN} \quad (4.24)$$

La *Acc* permite cuantificar el rendimiento del algoritmo clasificador, sin embargo no permite obtener la información para las diferentes condiciones o clases. La *Se* y

$Sp$ , son medidas ampliamente usadas para la evaluación del clasificador, y permiten distinguir la información de clasificación considerando cada una de las clases. Las medidas de  $PPV$  y  $NPV$  son usadas generalmente para los casos de grupos con muestras desbalanceados, o cuando se tienen pocas muestras.

### 4.5.3 Curvas ROC

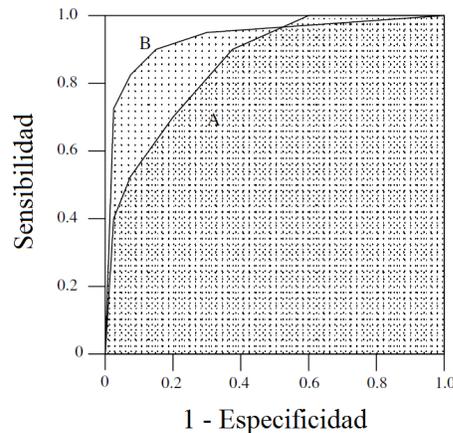
La gráfica de característica operativa del receptor (ROC) es un método que permite visualizar el desempeño de un clasificador, evaluar su comportamiento, y comparar diferentes clasificadores. El espacio ROC está formado por un espacio bidimensional, donde se representa la tasa de los falsos positivos o el valor de 1-especificidad en el eje X, y la tasa de verdaderos positivos o sensibilidad en el eje Y [9].

Un clasificador discreto asigna una etiqueta de clasificación a cada una de las muestras de la prueba. Este tipo de clasificadores producen un solo par de coordenadas en el espacio ROC, siendo esta posición un indicador de su desempeño. El punto (0,1) representa al clasificador perfecto, es decir un clasificador es mejor mientras su tasa de verdaderos positivos es mayor, y la tasa de falsos positivos es menor.

Varios clasificadores no solamente asignan una etiqueta de pertenencia, sino que calculan una probabilidad o puntaje de pertenencia de las muestras a cada una de las clases. Estableciendo un valor límite de esta probabilidad se puede considerar al clasificador como discreto y se puede calcular una posiciones en el espacio ROC. Variando este valor límite desde  $-\infty$  a  $+\infty$  y calculando cada uno de los puntos se puede construir la curva de comportamiento del clasificador definida como la curva ROC.

El área bajo la curva ROC (AUC) es una propiedad estadística importante, siendo equivalente a la probabilidad de que el clasificador asigne una correcta clasificación

a una muestra aleatoria. El AUC se define como la porción de área del cuadrado unitario que está debajo de la curva ROC. Su valor está entre 0 y 1, siendo 1 el valor de un clasificador perfecto. A manera de ejemplo, en la Figura 4.3 se presentan las curvas ROC de los clasificadores A y B, y sus respectivos AUC.



**Figura 4.3** Curvas ROC de los clasificadores A y B, y sus AUC (adaptada de [9]).

## 4.6 Métodos de validación

La validación permite la evaluación de los resultados de un modelo de clasificación o análisis estadístico, a través de la estimación del error de predicción en un grupo independiente de muestras. La validación cruzada es una técnica sencilla y probablemente la más extendida para la estimación de la exactitud de un modelo en la práctica. Para esta técnica, el grupo de muestras se divide en dos subgrupos: el grupo de entrenamiento, que permite la generación del modelo de clasificación; y el grupo de validación, conformado por las muestras que no han intervenido en la generación del modelo y comprueban la capacidad de generalización del modelo de entrenamiento.

De acuerdo con la forma de división de las muestras se pueden considerar diferentes

tipos de validación cruzada, siendo los más comunes:

- *Leave-p-out*: Se retienen un subconjunto de  $p$  muestras y el clasificador se construye en función del resto de muestras, entonces la clase de las muestras retenidas es predecido aplicando el modelo generado. El mismo proceso se repite para todas las posibles combinaciones de pacientes en los grupos validación y entrenamiento.
- *Leave-one-out*: Es un caso particular de *Leave-p-out* donde  $p = 1$ . De manera secuencial se considera cada una de las muestras como validación.
- *K-fold*: El grupo de datos originales es dividido aleatoriamente en  $K$  subgrupos, eligiendo uno de los  $K$  subgrupos como validación y el resto como entrenamiento. El proceso de validación se repite  $K$  veces, considerando en cada una de las iteraciones uno de los subgrupos. Los  $K$  resultados de cada uno de los subgrupos es promediado, obteniéndose un único valor de precisión en la predicción.
- *Random sub-sampling*: Todas las muestras son divididas aleatoriamente en validación y entrenamiento, repitiendo el mismo proceso  $n$  veces. En cada una de las divisiones, se genera un modelo y se calcula la precisión del clasificador con las muestras de validación. El resultado final se obtiene promediando los valores de toda las  $n$  divisiones aleatorias. La ventaja que presenta este método, respecto a validación cruzada con *K-fold*, es que la proporción entre muestras de entrenamiento y de validación no depende del número de  $K$  divisiones. Sin embargo, la principal desventaja es que algunas muestras pueden no ser elegidas como miembros del grupo entrenamiento o validación.

## 4.7 Resumen

En la literatura se puede encontrar el desarrollo de varias técnicas aplicadas al reconocimiento de patrones. La caracterización, el reconocimiento automático, la clasificación, y el *clustering*, son ejemplos de algunas de estas técnicas desarrolladas para la identificación de patrones. En la ingeniería y en las disciplinas científicas estos métodos son ampliamente usados para la resolución de varios tipos de problemas.

En particular, las técnicas de reconocimiento de patrones basado en estimación estadística han sido aplicadas exitosamente en tareas de clasificación. Los patrones de comportamiento son caracterizados por un conjunto de  $L$  características, y los límites de decisión para la clasificación son estimados aplicando la teoría estadística de la decisión. Los modelos de clasificación pueden ser entrenados mediante un entrenamiento supervisados, donde se conocen las etiquetas de las muestras de entrenamiento; o mediante un entrenamiento no supervisado, donde se trabaja con muestras sin etiquetas.

Existen varias técnicas de clasificación basadas en cálculos estadísticos. En este estudio se aplicaron las técnicas de  $K$  vecinos más cercanos, máquinas de soporte vectorial, y *clustering K-means*.

Máquinas de soporte vectorial es un método versátil, robusto, y en la mayoría de casos su capacidad de generalización es superior a la de otros métodos de clasificación. El principal problema de este clasificador se presenta al trabajar en la clasificación de grupos con muestras desbalanceadas. Al trabajar con casos no lineales, es fundamental la elección de los parámetros correctos para la definición de la función kernel, puesto que una incorrecta selección reduce el desempeño del clasificador.

El desempeño de un clasificador depende de su capacidad de generalización, es decir su habilidad para la correcta clasificación de muestras que no han sido usadas

en el entrenamiento del modelo. La validación cruzada permite esta evaluación de los resultados de un modelo de clasificación a través de la estimación del error de predicción. Entre los principales métodos de validación están: *leave-p-out*, *K-fold*, y *Random sub-sampling*. Los coeficiente de Fisher, las matrices de confusión, y las curvas ROC, permiten una medida cuantitativa de la eficiencia de un clasificador, y la estimación del error de predicción.

## Capítulo 5

# Interacción cardiorespiratoria en pacientes con cardiomiopatía

La cardiomiopatía es una enfermedad del músculo cardíaco que afecta la tonicidad del miocardio y reduce la capacidad de bombeo del corazón. La hipertrofia y dilatación progresiva del corazón es un tipo de cardiomiopatía conocida como dilatada. El desequilibrio entre el suministro de oxígeno al músculo cardíaco y la demanda del corazón es otra causante de esta patología, conocida como cardiomiopatía isquémica. Los diferentes tipos de cardiomiopatía son algunas de las causantes de fallo cardíaco, y en muchos casos por su prolongación a lo largo del tiempo se convierten en enfermedades crónicas [70, 104].

Pacientes con fallo cardíaco crónico (CHF del inglés *chronic heart failure*) a menudo también presentan cambios en el comportamiento respiratorio, realizando aumentos y disminuciones periódicas del volumen de tidal, conocido como respiración periódica (PB). En algunos casos el paciente llega a realizar apneas entre las periodicidades de la respiración, denominándose a este tipo como *Cheyne-Stoke respiration*

(CSR). Durante este tipo de respiración se pueden notar cambios en el comportamiento cardiovascular, principalmente reflejados en la frecuencia cardíaca y en la presión sanguínea [52, 54, 56] así como también cambios en el comportamiento respiratorio, especialmente relacionados con el volumen funcional residual de los pulmones y con los tiempos de inspiración y espiración [49, 50].

Pinna *et al.* [6] describe el comportamiento cardiorespiratorio en pacientes con fallo cardíaco y respiración periódica, concluyendo que los cambios de presión en la caja torácica producidos por la respiración periódica inducen oscilaciones de baja frecuencia en la ritmo cardíaco y en la presión sanguínea. Esta interacción también puede ser explicada como efecto de los ritmos de los vasomotores centrales [46], o por la inestabilidad en el lazo de control de los quimiorreceptores de la ventilación [47]. Otros autores [58, 62, 63] relacionan los cambios de los volúmenes de aire pulmonar y de sangre en corazón, con cambios en la conductividad del medio, y por tanto con cambios en el registro del ECG, especialmente en el complejo QRS. Varias teorías han sido propuestas sobre el funcionamiento del sistema de control coradiorespiratorio en pacientes con estas patologías [46, 47], sin embargo el origen de la interacción sigue siendo un tema de discusión e investigación [6].

En este capítulo se propone el estudio de la interacción cardiorespiratoria en pacientes con fallo cardíaco crónico, a través de la extracción de características en el dominio temporal y frecuencial de las señales de flujo (FLW) y volumen respiratorio (VOL), ECG y de presión sanguínea (BP). Para ello, fueron considerados los registros de los pacientes de la base de datos HERIS compuesta por 50 pacientes diagnosticados con cardiomiopatía dilatada (19 pacientes), e isquémica (31 pacientes) (ver Sección 2.4.1).

El comportamiento de la señal de flujo respiratorio en pacientes con patrón respi-

ratorio periódico, es similar al comportamiento de una señal modulada en amplitud (AM) [45]. En base a la envolvente de la señal de flujo respiratorio (ENV), se estimó el porcentaje de modulación AM de esta señal. La señal de flujo respiratorio fueron segmentadas en diferentes tramos y fueron clasificadas en 5 niveles en función del valor de su modulación (0-10%, 10-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%). Para este estudio se consideraron dos clasificaciones, los segmentos no modulados (0-10% de modulación) y los segmentos muy modulados (75-100% de modulación). Comparando estos 2 grupos se realizó un análisis estadístico del comportamiento de los parámetros temporales y espectrales de las señales cardiorespiratorias. Adicionalmente, se realizó una clasificación no supervisada de los pacientes en grupos o *clusters* y se calculó el estadístico de la información clínica de cada *cluster*. Esta estratificación, en función de la modulación, permite un análisis de la influencia de la respiración en el comportamiento cardiovascular.

Un segundo estudio se centra en el comportamiento de la señal de presión sanguínea. Se propone una clasificación de los pacientes de HERIS en base a la fracción de eyección ventricular. Este índice de la actividad cardíaca permite una estratificación en pacientes en pacientes con bajo riesgo y alto riesgo [78,105]. En base a esta clasificación se propone un análisis estadístico de los parámetros temporales y frecuenciales extraídos de las señal de presión sanguínea.

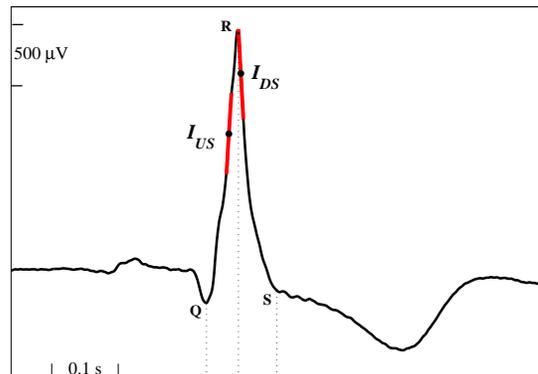
## 5.1 Caracterización de las señales en el dominio temporal y frecuencial

### 5.1.1 Caracterización de la señales en el dominio temporal

A partir de las señales respiratorias y cardiovasculares fueron extraídas las series temporales que permiten la caracterización del comportamiento estas señales. La señal ECG del corazón fue caracterizada en función de las pendientes del complejo QRS, la serie temporal RR, y la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV). La Tabla 5.1 y la Figura 5.1 se presenta un los parámetros extraídos de la señal ECG.

**Tabla 5.1** Descripción de los parámetros extraídos de la señal ECG

Parámetro	Descripción
$I_{US}$	Pendiente de subida del complejo QRS
$I_{DS}$	Pendiente de bajada del complejo QRS
HRV	Variabilidad del ritmo cardíaco



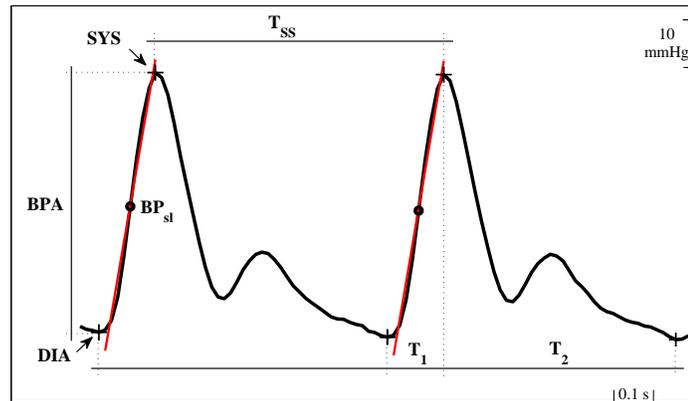
**Figura 5.1** Parámetros extraídos de la señal ECG.

La señal de presión sanguínea fue caracterizada en función de los tiempos de ocurrencia de la sístole y la diástole, y de la amplitud entre el mínimo de la diástole y

el máximo de la sístole. En la Tabla 5.2 y en la Figura 5.2 se presentan los parámetros de la señal de presión sanguínea consideradas para la caracterización de los pacientes.

**Tabla 5.2** Descripción de los series temporales extraídas de la señal de presión sanguínea

Parámetro	Descripción
BPA	Amplitud entre la sístole y diástole
$BP_{sl}$	Pendiente de la sístole
$T_{SS}$	Duración entre sístoles
$T_1$	Duración entre la diástole y sístole
$T_2$	Duración entre la sístole y diástole

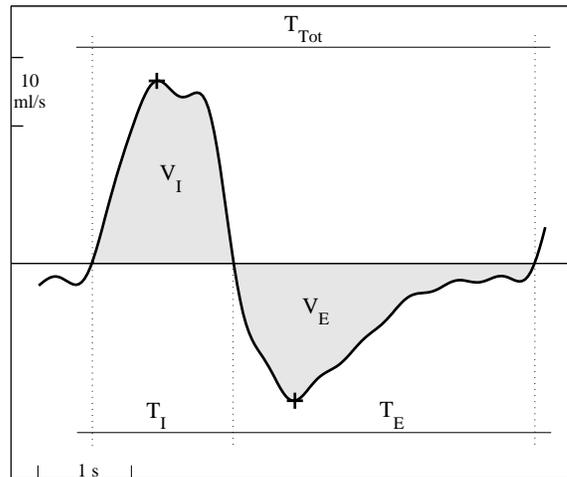


**Figura 5.2** Parámetros extraídos de la señal de presión sanguínea.

A partir de la señal de flujo respiratorio se extrajeron las series correspondientes a los tiempos de duración de la inspiración  $T_I$ , espiración  $T_E$  y del ciclo respiratorio  $T_{Tot}$ . Adicionalmente, fueron estimados los volúmenes de la inspiración  $V_{I_f}$  y la espiración  $V_{E_f}$  calculados mediante el áreas bajo la curva durante cada uno de estos procesos (ver Tabla 5.3 y Figura 5.3).

**Tabla 5.3** Descripción de los parámetros extraídos de la señal de flujo respiratorio

Parámetro	Descripción
$T_I$	Duración de la inspiración
$T_E$	Duración de la espiración
$T_{Tot}$	Duración del ciclo respiratorio
$V_{I_f}$	Volumen de inspiración
$V_{E_f}$	Volumen de espiración

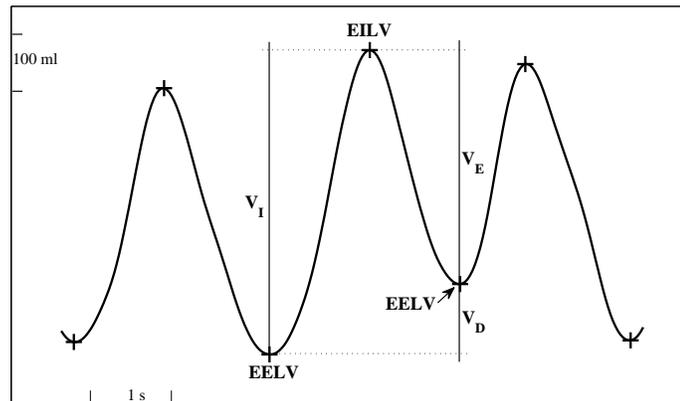


**Figura 5.3** Parámetros extraídos de la señal flujo respiratorio.

Finalmente, las señales de volumen respiratorio se obtuvieron mediante bandas pletismográficas colocadas alrededor de tórax. A partir de estos registros se estimaron los volúmenes de inspiración  $V_{I_v}$  y espiración  $V_{E_v}$ , la diferencia entre el volumen inspirado y espirado en cada ciclo respiratorio  $V_{D_v}$ , y el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV) (ver Tabla 5.4 y Figura 5.4).

**Tabla 5.4** Descripción de los parámetros extraídos de la señal de volumen respiratorio

Parámetro	Descripción
$V_{I_v}$	Volumen de inspiración
$V_{E_v}$	Volumen de espiración
$V_{D_v}$	Diferencia entre el volumen de inspiración y espiración
EELV	Volumen pulmonar al final de la espiración

**Figura 5.4** Parámetros extraídos de la señal volumen respiratorio.

Todas estas series temporales fueron preprocesadas, filtradas, eliminadas la tendencia lineal y los *outliers*, y finalmente fueron remuestreadas a 4 Hz. En el Capítulo 3 se presenta una completa descripción de la extracción, caracterización de las señales, y su preprocesado.

### 5.1.2 Análisis Espectral

Para el estudio de las señales ECG, de presión sanguínea, y respiratorias en el dominio frecuencial, se realizó la estimación espectral de las series temporales aplicando el método de respuesta sin distorsión de mínima varianza (MVDR del inglés *minimum variance distortionless response*) [106]. Este método permite una estimación más pre-

cisa y con una mayor resolución frecuencial respecto a otros métodos basados en la transformada de Fourier.

Dada una señal  $\mathbf{x}(n) = [x(n) \ x(n-1) \ \dots \ x(n-K+1)]^T$  de valor medio 0 y estacionaria en el tiempo, la densidad espectral de potencia (PSD del inglés *power spectral density*) se define a partir de

$$\mathbf{S}_{xx}(\omega_k) = \frac{1}{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{xx}^{-1} \mathbf{f}_k} \quad (5.1)$$

siendo  $\mathbf{R}_{xx} = E\{\mathbf{x}(n)\mathbf{x}^H(n)\}$ , donde  $E\{\cdot\}$  es la esperanza matemática, el superíndice  $H$  denota la traspuesta conjugada de una matriz, y  $T$  se define como la traspuesta. La matriz de Fourier  $\mathbf{f}_k$  está definida por:

$$\mathbf{f}_k = \frac{1}{\sqrt{K}} \begin{bmatrix} 1 & e^{j\omega_k} & \dots & e^{j\omega_k(K-1)} \end{bmatrix}^T. \quad (5.2)$$

De manera análoga, la densidad espectral de potencia cruzada (CPSD del inglés *cross power spectral density*) para dos señales  $\mathbf{x}_1(n)$  y  $\mathbf{x}_2(n)$  está definida por:

$$\mathbf{S}_{x_1x_2}(\omega_k) = \frac{\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1x_1}^{-1} \mathbf{R}_{x_1x_2} \mathbf{R}_{x_2x_2}^{-1} \mathbf{f}_k}{\left[ \mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1x_1}^{-1} \mathbf{f}_k \right] \left[ \mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_2x_2}^{-1} \mathbf{f}_k \right]} \quad (5.3)$$

donde  $\mathbf{R}_{x_1x_2} = E\{\mathbf{x}_1(n)\mathbf{x}_2^H(n)\}$  es la matriz de correlación cruzada.

La magnitud de la coherencia al cuadrado (MSC) es proporcional al grado de correlación entre dos señales estimadas a una determinada frecuencia. Se define como la normalización de la CPSD respecto a las PSD de las señales  $\mathbf{x}_1(n)$  y  $\mathbf{x}_2(n)$ , y está definida por:

$$\gamma_{x_1x_2} = \frac{|\mathbf{S}_{x_1x_2}|^2}{\mathbf{S}_{x_1x_1} \mathbf{S}_{x_2x_2}} \quad (5.4)$$

Reemplazando las ecuaciones (5.1) y (5.3) en la ecuación (5.4), la MSC queda define como:

$$\gamma_{x_1x_2}(\omega_k) = \frac{|\mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1x_1}^{-1} \mathbf{R}_{x_1x_2} \mathbf{R}_{x_2x_2}^{-1} \mathbf{f}_k|^2}{\left[ \mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_1x_1}^{-1} \mathbf{f}_k \right] \left[ \mathbf{f}_k^H \mathbf{R}_{x_2x_2}^{-1} \mathbf{f}_k \right]} \quad (5.5)$$

La MSC permite encontrar la presencia de señales espectrales comunes en dos canales diferentes. El calculo de la MSC permite la cuantificación de las interacciones entre los diferentes parámetros en el dominio de la frecuencia.

### 5.1.3 Extracción de características temporales y frecuenciales

Para el análisis de de las principales parámetros de los pacientes con cardiomiopatía dilatada e isquémica (base de datos HERIS) en función de sus patrones cardíaco, respiratorio y su interacción cardiorespiratoria, se obtuvieron las siguientes características del dominio temporal y frecuencial.

En el dominio frecuencial los valores de las PSD fueron normalizados al valor de la potencia total. Seguidamente, se obtuvieron los valores correspondientes al valor máximo de pico de potencia, la frecuencia de pico, el área bajo la curva, el valor medio y las desviación estándar de la PSD. La Tabla 5.5 los valores obtenidos para cada parámetro extraído de cada señal, tanto el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia.

**Tabla 5.5** Descripción de los valores obtenidos para cada parámetro extraído de cada señal en el dominio temporal y frecuencial

Parámetro	Descripción
<i>Tiempo</i>	
<i>Media</i>	Valor medio
<i>SD</i>	Desviación estándar
<i>IQR</i>	Rango intercuartil
<i>K</i>	Curtosis
<i>Sk</i>	Asimetría
<i>Frecuencia</i>	
$P_p$	Máximo pico de potencia
$f_p$	Frecuencia del $P_p$
$P_a$	Área bajo la curva de PSD
$P_m$	Valor medio de PSD
$P_{sd}$	Desviación estándar de PSD

El análisis de la HRV a partir de la PSD se realiza considerando 3 bandas espectrales principales: muy baja frecuencia (VLF: 0-0.04 Hz), baja frecuencia (LF: 0.04-0.15 Hz), y alta frecuencia (HF: 0.15-0.4 Hz), siendo relacionadas estas bandas con la actividad de los sistemas simpático y parasimpático, y con cambios en los patrones el comportamiento respiratorio [3,10]. Para las series extraídas de las señales de ECG y de presión sanguínea fueron calculados los parámetros espectrales, considerando las diferentes bandas de VLF, LF, y HF. Adicionalmente, se calcularon las relaciones correspondientes al área bajo la curva de las PSD entre las bandas de VLF y HF ( $R_{VLF/HF}$ ), y entre las bandas de LF y HF ( $R_{LF/HF}$ ).

## 5.2 Clasificación en función del índice de modulación

Pacientes con fallo cardíaco crónico pueden presentar aumentos y disminuciones periódicas del volumen tidal similar al comportamiento de una señal modulada en amplitud. Los pacientes de la base de datos HERIS, diagnosticados con cardiomiopatía dilatada e isquémica, fueron estratificados en 5 grupos de acuerdo al nivel de modulación de sus señales de flujo respiratorio. En función de esta estratificación de los pacientes, se propone analizar como se refleja este patrón de modulación en posibles cambios en el comportamiento de las series temporales extraídas de las señales cardíacas, de presión sanguínea y respiración.

Los cambios en el patrón respiratorio, durante una respiración periódica, modifican el comportamiento del volumen pulmonar y la duración de los ciclos respiratorios [49, 50], además de afectar el comportamiento cardíaco y hemodinámico de los pacientes [52, 54]. Mediante el estudio de los parámetros extraídos del flujo y volumen respiratorio se propone cuantificar las variaciones de volumen pulmonar, y en base a la caracterización de los parámetros extraídos de las señales ECG y de presión sanguínea se propone cuantificar la influencia del comportamiento respiratorio periódico en el sistema cardiovascular.

### 5.2.1 Índice de modulación

Aplicando el método de la interpolación de puntos máximos se calculó la envolvente correspondiente a los valores máximos de la inspiración y la espiración, respectivamente. A cada señal envolvente se le aplicó la ecuación 3.10 para la obtención de una señal que represente la modulación de la inspiración y de la inspiración. Estas nuevas

señales se remuestrearon a una frecuencia de 4 Hz. Finalmente, se calculó el valor medio del índice de modulación ( $M_m$ ), de acuerdo a la metodología descrita en la Sección 3.3.4.

Las señales de FLW conjuntamente con las señal del índice de modulación  $M_m$  obtenidos para cada ciclo de modulación fueron analizadas y segmentadas considerando 5 niveles de porcentajes:  $\leq 10\%$  no modulados, 10-25%, 25-50%, 50-75%, y  $> 75\%$  muy modulados. De acuerdo con los resultados obtenidos de todos los pacientes se marcaron 85 segmentos, con un total de 35 considerados no modulados y 12 considerados muy modulados. Cabe destacar que un paciente puede presentar más de un segmento con diferente nivel de modulación durante el mismo registro. La Tabla 5.6 presenta la distribución de los segmentos de acuerdo con los rangos de porcentajes de modulación definidos en esta tesis.

**Tabla 5.6** Distribución de los niveles de porcentajes de modulación ( $M\%$ ) aplicados a la señal de flujo respiratorio

$M$ (%)	Número de segmentos
$M \leq 10$	35 (No Modulados)
$10 < M \leq 25$	18
$25 < M \leq 50$	16
$50 < M \leq 75$	4
$M > 75$	12 (Muy Modulados)

De acuerdo con el interés de la práctica clínica, en este estudio se han analizado los grupos correspondientes a pacientes con: segmentos no modulados (GN) para valores de  $M \leq 10\%$ , y segmentos muy modulados para valores de  $M > 75\%$  (GH). La clasificación con otros segmentos se ha propuesto como extensión futura a este trabajo. La Tabla 5.7 presenta los valores medios y los intervalos de confianza al 95% (IC) de la información clínica correspondientes a los pacientes de cada grupo (GN y

GH).

**Tabla 5.7** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (*IC*) de los parámetros clínicos para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH)

	<b>GN</b>	<b>GH</b>
	<i>media(95%IC)</i>	<i>media(95%IC)</i>
Número de segmentos	35	12
Número de pacientes	32	8
Hombre	28	7
Mujer	4	1
DCM	14	1
ICM	18	7
Edad [años]	62.38 (58.88-65.87)	68.25 (60.37-76.13)
Altura [cm]	167.90 (164.45-171.36)	166.38 (160.19-172.56)
Peso [kg]	81.55 (76.22-86.88)	75.75 (67.52-83.98)
BMI	28.97 (27.39-30.55)	27.13 (25.17-29.08)
NYHA	1.97 (1.91-2.03)	2.25 (1.98-2.52)
LVDD [mm]	60.81 (58.43-63.20)	57.88 (52.91-62.84)
Diametro de la aurícula [mm]	44.65 (42.65-46.64)	48.57 (44.19-52.95)
ProBNP	1356.2 (401.7-2310.8)	1978.1 (755.5-3200.7)
LVEF [%]	35.34 (32.84-37.85)	36.13 (26.59-45.66)

DCM = cardiomiopatía dilatada; ICM = cardiomiopatía isquémica; BMI = índice de masa corporal; NYHA = índice de clasificación funcional de la asociación del corazón de New York; LVDD = diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; ProBNP = péptido natriurético cerebral; LVEF = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Las series temporales extraídas de las señales cardiovasculares también fueron divididas en segmentos de acuerdo con los límites establecidos por el índice de modulación de la señal de FLW. De esta manera se puede estudiar el comportamiento de las diferentes señales durante periodos de respiración normal y durante la presencia de respiraciones periódicas, además de la interacción cardiorespiratoria asociada a los eventos de modulación.

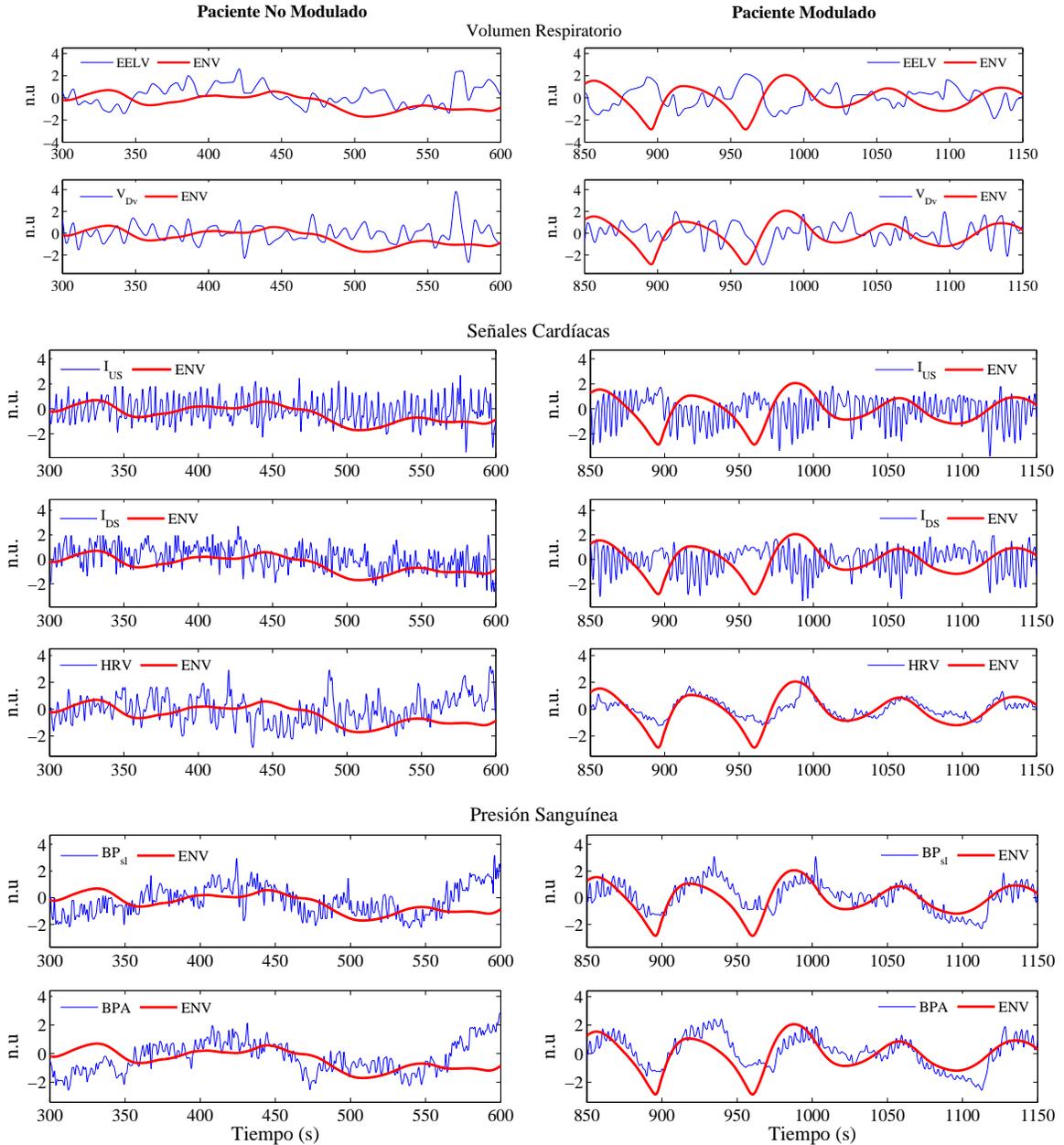
A manera de ejemplo la Figura 5.5 se presenta gráficamente el comportamiento de los principales en el dominio del tiempo para un paciente del grupo no modulado (GN) y un paciente del grupo muy modulado (GH), y sus correspondiente envolvente

de la señal de flujo respiratorio. De igual manera, la Figura 5.6 presenta las señales espectrales de los mismos parámetros, con la correspondiente función de coherencia (MSC), relacionada con la envolvente (ENV) de la señal de flujo respiratorio.

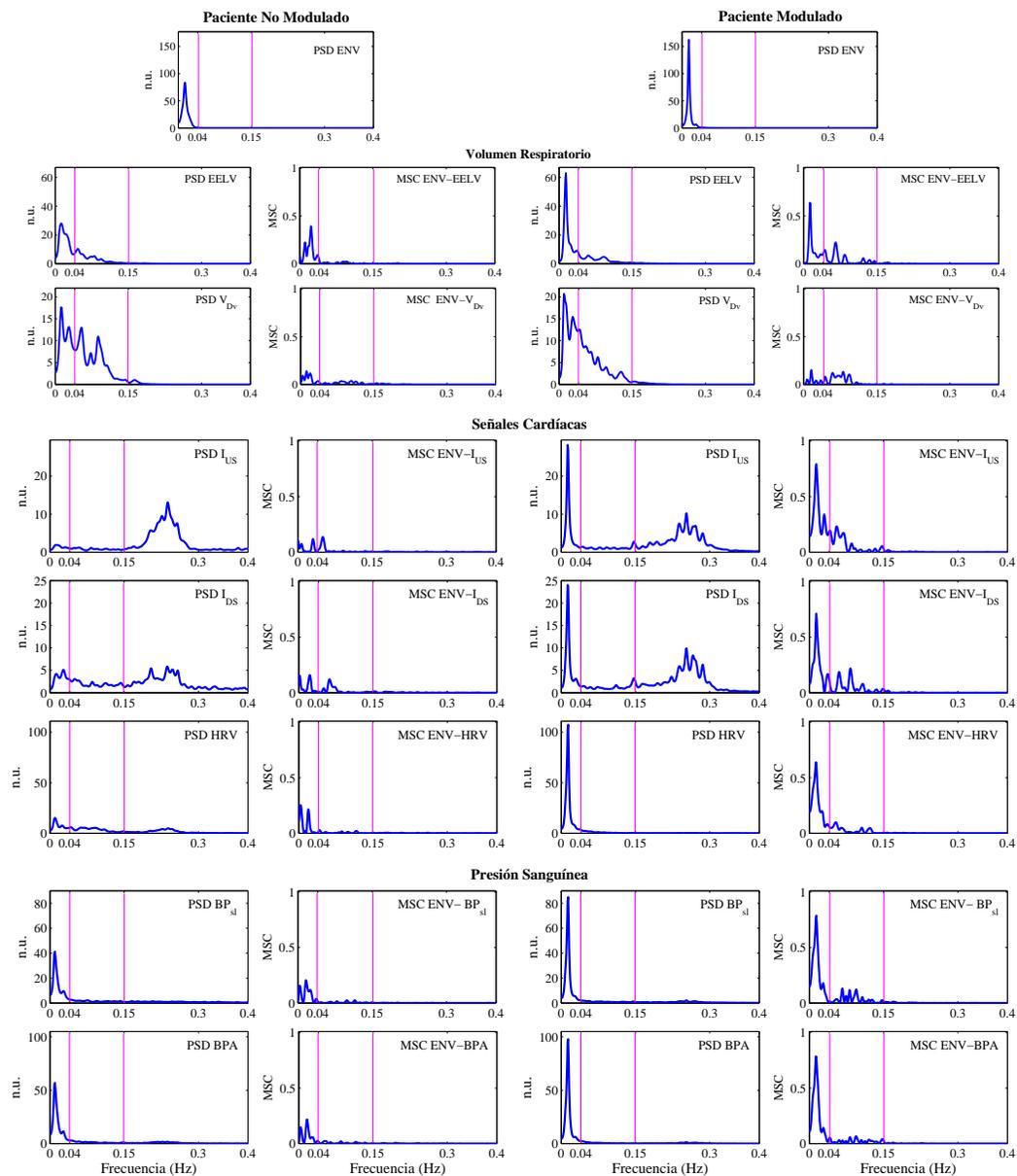
### 5.2.2 Análisis estadístico

Aplicando el test no paramétrico U de Mann-Whitney se calcularon los  $p$ -valores, de los parámetros temporales y espectrales extraídos de las series temporales. En las Tablas 5.8-5.12, se describen los valores medios y los intervalos de confianza al 95% ( $IC$ ) de los parámetros que presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre los pacientes de los grupos GN y GH.

De acuerdo a estos resultados se observó que los tiempos de duración de la inspiración, espiración, y del ciclo respiratorio no presentan diferencias estadísticas entre los grupos de estudio. Los volúmenes de inspiración calculados a partir del área bajo la curva de la señal FLW y de la señal de volumen obtenidas con las bandas pletismográficas aportan la misma información, por lo que se decidió trabajar únicamente los parámetros extraídos de las señales de volumen registradas por las bandas, debido a que estas obtienen una medida directa de los cambios volumétricos de la caja torácica. De igual forma los valores de volumen espirado y la diferencia de volúmenes entre la inspiración y espiración se obtuvieron de las señales de volumen respiratorio registradas con las bandas pletismográficas. Igualmente, estas señales se utilizaron para la estimación de EELV, en cada uno de los ciclo respiratorios.



**Figura 5.5** Ejemplo de las series temporales de un paciente no modulado (izquierda), y un paciente modulado (derecha). De arriba hacia abajo se presentan los parámetros correspondientes a: volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), diferencia entre el volumen de inspiración y espiración ( $V_{Dv}$ ), pendiente de subida del complejo QRS ( $I_{US}$ ), pendiente de bajada del complejo QRS ( $I_{DS}$ ), variabilidad del ritmo cardíaco (HRV), pendiente de la sístole ( $BP_{sl}$ ), y amplitud entre la sístole y diástole (BPA).



**Figura 5.6** PSD de los parámetros característicos de cada señal y MSC entre estos parámetros y la ENV para un paciente no modulado (izquierda) y un paciente modulado (derecha). De arriba hacia abajo se presentan los parámetros correspondientes a: volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), diferencia entre el volumen de inspiración y espiración ( $V_{Dv}$ ), pendiente de subida del complejo QRS ( $I_{US}$ ), pendiente de bajada del complejo QRS ( $I_{DS}$ ), variabilidad del ritmo cardíaco (HRV), pendiente de la sístole ( $BP_{sl}$ ), y amplitud entre la sístole y diástole (BPA).

La Tabla 5.8 presenta los parámetros espectrales de los valores de EELV y  $V_{D_v}$  con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos GN y GH. Considerando el EELV las principales diferencias se registraron en los valores de potencia en las bandas de VLF y LF. Los pacientes del GH presentan valores más altos de potencia en la banda de VLF respecto a los pacientes del GN, mientras que en la banda de LF los valores más altos de potencia están presentes en el grupo GN.

**Tabla 5.8** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (*IC*) de los parámetros espectrales de EELV y  $V_{D_p}$  para los grupos no modulados (GN) y muy modulados (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor)

	<b>GN</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>GH</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>Parámetros PSD EELV</i>			
$P_p$	25.56 (23.32-27.79)	39.49 (32.26-46.72)	0.0004
$P_a$ VLF	0.50 (0.46-0.53)	0.62 (0.54-0.69)	0.004
$P_m$ VLF	12.31 (11.42-13.20)	15.22 (13.44-17.00)	0.004
$P_a$ LF	0.45 (0.42-0.48)	0.34 (0.27-0.40)	0.001
$P_m$ LF	4.07 (3.79-4.35)	3.09 (2.49-3.69)	0.002
<i>Parámetros PSD <math>V_{D_p}</math></i>			
$P_p$	17.20 (14.96-19.45)	20.46 (17.26-23.66)	0.04

En las series extraídas de la señales ECG las principales diferencia se presentan en las pendientes ascendente y descendente del complejo QRS en las bandas de VLF y HF. En los pacientes del grupo GH se registra un incremento en la potencia en la banda de VLF y una disminución de la potencia de HF respecto a los pacientes del grupo GN (Tabla 5.9).

**Tabla 5.9** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (*IC*) de los parámetros espectrales de  $I_{US}$ ,  $I_{UDS}$  y HRV para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor)

	<b>GN</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>GH</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>Parámetros PSD <math>I_{US}</math></i>			
$P_p$	12.91 (11.10-14.73)	21.99 (12.05-31.92)	0.02
$P_a$ VLF	0.14 (0.11-0.16)	0.35 (0.26-0.45)	<0.0001
$P_m$ VLF	3.36 (2.70-4.01)	8.72 (6.48-10.97)	<0.0001
$P_a$ HF	0.51 (0.45-0.56)	0.38 (0.31-0.45)	0.02
$P_m$ HF	2.02 (1.80-2.25)	1.52 (1.23-1.80)	0.02
$R_{VLF/HF}$	0.33 (0.23-0.43)	1.27 (0.40-2.14)	<0.0001
<i>Parámetros PSD <math>I_{DS}</math></i>			
$P_p$	12.78 (10.43-15.14)	24.23 (18.96-29.50)	<0.0001
$f_p$ [Hz]	0.15 (0.11-0.19)	0.02 (0.01-0.02)	<0.0001
$P_a$ VLF	0.12 (0.10-0.15)	0.39 (0.34-0.44)	<0.0001
$P_m$ VLF	3.06 (2.52-3.61)	9.64 (8.64-10.85)	<0.0001
$P_a$ HF	0.51 (0.45-0.56)	0.31 (0.27-0.35)	<0.0001
$P_m$ HF	2.04 (1.82-2.25)	1.25 (1.08-1.42)	<0.0001
$R_{VLF/HF}$	0.29 (0.21-0.36)	1.32 (1.06-1.59)	<0.0001
<i>Parámetros PSD HRV</i>			
$P_a$ LF	0.31 (0.27-0.35)	0.22 (0.15-0.29)	0.04
$P_m$ LF	2.84 (2.51-3.17)	2.01 (1.40-2.62)	0.03

En las Figuras 5.5 y 5.6 se observa que en el paciente muy modulado las componentes de muy baja frecuencia están relacionadas con envolvente de la respiración. A partir del cálculo de la MSC entre la ENV y los diferentes parámetros se puede estimar la influencia de la respiración periódica en el comportamiento de los cambios en los volúmenes pulmonares, y en la actividad cardiovascular. Las componentes espectrales de la ENV están dentro del rango de VLF, concentrando casi la totalidad de la potencia de la señal en esta banda. Consecuentemente, la caracterización y análisis

estadístico de MSC se realizó en el rango de muy bajas frecuencias.

La Tabla 5.10 presenta los parámetros MSC entre ENV-EELV y ENV- $V_{D_v}$ . En el grupo de pacientes GH la coherencia entre la ENV y las series de EELV y  $V_{D_v}$  es mayor que la coherencia en los pacientes GN. La mayor diferencia se registra en MSC entre la ENV y la EELV, con un valor medio de  $P_p$  coherencia de 0.78 para los pacientes GH, y 0.37 para los paciente GN.

**Tabla 5.10** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (*IC*) de los parámetros de la MSC entre ENV-EELV y ENV- $V_{D_v}$  para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor)

	<b>GN</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>GH</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>Parámetros MSC ENV-EELV</i>			
$P_p$	0.37 (0.30-0.44)	0.78 (0.69-0.87)	<0.0001
$P_m$ VLF	0.15 (0.11-0.19)	0.42 (0.31-0.53)	<0.0001
<i>Parámetros MSC ENV-<math>V_{D_v}</math></i>			
$P_p$	0.32 (0.26-0.38)	0.65 (0.57-0.73)	<0.0001
$P_m$ VLF	0.12 (0.09-0.19)	0.29 (0.22-0.35)	0.0003

El comportamiento de las MSC entre los parámetros cardíacos y la envolvente son muy similar (ENV- $I_{US}$ , ENV- $I_{DS}$  y ENV-HRV), presentando niveles superiores de coherencia en los pacientes de GH respecto a los pacientes del GN. Las principales diferencias se presentan en los valores del pico de coherencia, y en la  $P_m$  en la banda de VLF. La Tabla 5.11 presenta los valores de coherencia de las series temporales extraídas del ECG.

**Tabla 5.11** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (*IC*) de los parámetros de la MSC entre ENV-*I<sub>US</sub>*, ENV-*I<sub>DS</sub>* y ENV-HRV para los grupos GN y GH, que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor)

	<b>GN</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>GH</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>Parámetros MSC ENV-I<sub>US</sub></i>			
<i>P<sub>p</sub></i>	0.39 (0.32-0.46)	0.83 (0.78-0.89)	<0.0001
<i>P<sub>m</sub> VLF</i>	0.16 (0.13-0.20)	0.50 (0.43-0.58)	<0.0001
<i>Parámetros MSC ENV-I<sub>DS</sub></i>			
<i>P<sub>p</sub></i>	0.38 (0.31-0.44)	0.82 (0.75-0.90)	<0.0001
<i>P<sub>m</sub> VLF</i>	0.15 (0.12-0.19)	0.48 (0.38-0.57)	<0.0001
<i>Parámetros MSC ENV-HRV</i>			
<i>P<sub>p</sub></i>	0.38 (0.32-0.44)	0.76 (0.70-0.81)	<0.0001
<i>P<sub>m</sub> VLF</i>	0.16 (0.12-0.19)	0.37 (0.30-0.43)	<0.0001

Finalmente, al analizar los parámetros temporales y espectrales de  $BP_{sl}$  y BPA se observó que no presentan diferencias estadísticas entre los grupos de estudio, sin embargo en el cálculo de las MSC respecto a la ENV se describieron diferencias entre los diferentes grupos. Al igual que en las MSC de respiración y en las cardíacas, el comportamiento de las MSC de la  $BP_{sl}$  y BPA es similar, presentando valores mayores de coherencia en los pacientes del GH respecto a los del GN (Tabla 5.12).

**Tabla 5.12** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (*IC*) de los parámetros de la MSC entre ENV- $BP_{sl}$  y ENV-BPA para los grupos no modulado (GN) y muy modulado (GH), que presentan las mejores diferencias estadísticamente significativas (*p*-valor)

	<b>GN</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>GH</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>Parámetros MSC ENV-<math>BP_{sl}</math></i>			
$P_p$	0.38 (0.31-0.44)	0.66 (0.53-0.79)	<0.0001
$P_m$ VLF	0.13 (0.11-0.16)	0.36 (0.26-0.47)	<0.0001
<i>Parámetros MSC ENV-BPA</i>			
$P_p$	0.37 (0.30-0.43)	0.68 (0.57-0.80)	<0.0001
$P_m$ VLF	0.14 (0.11-0.17)	0.37 (0.27-0.47)	<0.0001

### 5.3 Agrupación de pacientes en clusters

Los métodos de clasificación no supervisada permiten la formación *clusters* o grupos de pacientes que presentan comportamientos similares, sin la necesidad de una asignación previa de etiquetas. Para el estudio se proponen una clasificación no supervisada en base a los parámetros temporales y espectrales extraídos de las series de las señales de flujo y volumen respiratorio, ECG y presión sanguínea (Tabla 5.5). En base esta clasificación se analizará la información clínica y el comportamiento de la modulación en cada uno de los *clusters* formados por el clasificador. Este estudio pretende relacionar los parámetros usadas para la caracterización de las señales con la información clínica de los pacientes, y descubrir los factores clínicos de la patología que más afectan en el comportamiento de las señales cardiorespiratorias registradas.

El estudio fue realizado considerando los pacientes de la datos HERIS diagnosticados con cariomopatía. Las señales y las series temporales fueron divididas en 85 segmentos de acuerdo al índice de modulación de la respiración, tal como se presenta

en la Tabla 5.6. La caracterización temporal y frecuencial de estas series fue realizado para cada uno de estos segmentos, y en base a estos parámetros se realizó La clasificación aplicando el método de *K-means*.

### 5.3.1 Descripción de la información clínica

De acuerdo al tipo de cardiopatía que padecen, los pacientes están clasificados en dilatados e isquémicos. Uno de los índice más usados en la práctica clínica para determinar el nivel de gravedad de los pacientes es el NYHA que clasifica a los pacientes en 4 categorías, siendo I la categoría con menos riesgo y IV la categoría con mayor riesgo. Otro indicador importante del nivel de gravedad de los pacientes está relacionado con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [105].

De acuerdo con los criterios médicos, además de las señales cardiorespiratorias y de presión sanguínea, fueron registrados una serie de datos demográficos y parámetros clínicos para la caracterización de los pacientes. La Tabla 5.13 describe los parámetros clínicos considerados. A continuación se presenta un análisis estadístico considerando los parámetros clínicos y los extraídos del dominio temporal y frecuencial mediante el análisis de *clusters*.

**Tabla 5.13** Descripción de los parámetros clínicos analizados en los *clusters*

Parámetro	Descripción
LVEF	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
LVDD	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
AtriumD	Diámetro de la aurícula
ProBNP	Péptido natriurético cerebral
NYHA	índice <i>New York Heart Association Functional Classification</i>
M	Índice de modulación de la respiración

### 5.3.2 *K-means* aplicado a los parámetros característicos de las señales

Los parámetros temporales y espectrales extraídos forman un conjunto elevado de características, correspondientes a la descripción de los sistemas cardíaco, respiratorio y cardiovascular. Para obtener aquellos parámetros que permitan diferenciar y clasificar correctamente los diferentes grupos de pacientes se debe aplicar técnicas de reducción de dimensionalidad. La primera reducción se enfocó a la eliminación de las características con un alto valor de correlación, y en el conjunto de parámetros no correlacionados se realizó un análisis de componentes principales (PCA) [86]. Adicionalmente, considerando la medida de la distancia de cada una de las observaciones al centro del PCA ( $t^2$ ) fueron descartados las observaciones *outliers* con valores de distancia superiores o inferiores al valor medio  $\pm 5$  desviaciones estándar de todas las distancias  $t^2$ .

Sobre el nuevo espacio generado por el método del PCA fue realizada la clasificación no supervisada dividiendo las muestras en  $K$  clusters, mediante el método de *K-means* [89]. para la clasificación se considerado únicamente los componentes principales que sumados capturen el 80% de la varianza total de los datos. Este proceso fue aplicado de forma independiente a los parámetros de cada señal (cardíacas, respiratorias y de presión sanguínea). Para este estudio se consideró el número de clusters de  $K = 2$ , y en cada uno de estos se calculó el valor medio e intervalo de confianza (IC) al 95% de los datos clínicos (Tabla 5.13). Los  $p$ -valores entre los grupos fueron calculados aplicando el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

De acuerdo con los resultados, al realizar la clasificación con los parámetros correspondientes al tiempo de inspiración ( $T_I$ ), tiempo de espiración ( $T_E$ ) y duración

del ciclo respiratorio ( $T_{Tot}$ ) los parámetros clínicos no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes *clusters* definidos. Los series extraídas de las señales de volumen  $V_{D_v}$  y EELV, tampoco presentaron diferencias entre los *clusters*.

Considerando las parámetros extraídos de las pendientes del complejo QRS ( $I_{US}$  y  $I_{DS}$ ), se observa que el índice de modulación M presenta diferencias entre los grupos. En cuanto al análisis del parámetro HRV, se puede observar que los grupos generados presentan también diferencias en el índice de modulación M, y además de los valores de LVEF y LVVD. La Tabla 5.14 presenta los valores medios y los IC al 95% para cada uno de los *clusters*, y para los parámetros clínicos con diferencias estadísticas ( $K = 2$ ).

**Tabla 5.14** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros clínicos comparando los grupos obtenidos para  $K = 2$ , calculadas a partir de  $I_{US}$ ,  $I_{UDS}$  y HRV, que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor)

	<b>G1</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>G2</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>K-means a partir de <math>I_{US}</math></i>			
M	18.87 (13.32-24.43)	41.76 (29.33-54.20)	0.003
<i>K-means a partir de <math>I_{DS}</math></i>			
M	14.72 (11.43-18.01)	61.47 (48.69-74.25)	<0.0001
<i>K-means a partir de HRV</i>			
LVEF	34.45 (31.96-36.94)	45.00 (37.62-52.38)	0.005
LVVD	61.57 (59.67-63.47)	57.27 (54.08-60.47)	0.04
M	30.37 (22.58-38.16)	17.39 (6.85-27.93)	0.01

La Tabla 5.15 muestras los resultados obtenidos a partir de las series temporales de BP. Se puede observar que las principales diferencias clínicas entre los *clusters* se

obtienen con los valores de LVEF y LVVD. Al contrario de lo obtenido con el análisis de los parámetros del ECG (Tabla 5.14). Con los parámetros obtenidos de BP no se observan diferencias en los valores del índice de modulación M.

**Tabla 5.15** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros clínicos comparando los grupos obtenidos para  $K = 2$ , calculadas a partir de  $BP_{sl}$  y BPA, que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor)

	<b>G1</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>G2</b> <i>media(95%IC)</i>	<i>p</i> -valor
<i>K-means a partir de <math>BP_{sl}</math></i>			
LVEF	31.17 (28.94-33.39)	45.35 (39.99-50.72)	<0.0001
LVVD	62.48 (60.69-64.28)	57.35 (54.55-60.16)	0.002
ProBNP	1717.57 (1041.29-2393.85)	951.26 (496.95-1405.56)	0.004
<i>K-means a partir de BPA</i>			
LVEF	42.47 (38.15-46.79)	29.80 (27.89-31.71)	<0.0001
LVVD	58.78 (56.41-61.15)	62.60 (60.64-64.56)	0.006
<i>K-means a partir de <math>1/T_{SS}</math></i>			
LVEF	32.80 (30.51-35.09)	44.48 (38.56-50.41)	0.0006
LVVD	62.11 (60.27-63.95)	57.69 (54.74-60.64)	0.03

El mismo proceso de reducción de dimensionalidad y de clasificación fue realizado para los parámetros de MSC entre la envolvente de la señal de flujo respiratorio (ENV) y las series cardíacas, respiratorias y de presión sanguínea. Al calcularse la MSC respecto a la ENV y ser extraídas los parámetros se generaron *clusters* donde las diferencias significativas se obtenían principalmente en el valor M del índice de modulación (Tabla 5.16).

**Tabla 5.16** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) del índice de modulación **M** a partir de las MSC, comparando los grupos obtenidos para  $K = 2$ , que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor)

	<b>G1</b> <i>media(95%IC)</i>	<b>G2</b> <i>media(95%IC)</i>	$p$ -valor
<i>K-means a partir de la MSC entre la ENV y las series de FLW</i>			
<i>ENV-T<sub>I</sub></i>	40.47 (31.31-49.64)	14.27 (8.72-19.82)	<0.0001
<i>ENV-T<sub>E</sub></i>	18.62 (11.98-25.26)	36.20 (27.00-45.41)	0.001
<i>ENV-T<sub>Tot</sub></i>	15.32 (7.71-22.93)	34.97 (27.40-42.55)	<0.0001
<i>K-means a partir de la MSC entre la ENV y las series de VOL</i>			
<i>ENV-V<sub>Dp</sub></i>	17.61 (11.59-23.64)	40.38 (29.22-51.54)	0.0003
<i>ENV-EELV</i>	15.11 (9.00-21.21)	37.18 (27.76-46.60)	<0.0001
<i>K-means a partir de la MSC entre la ENV y las series de ECG</i>			
<i>ENV-I<sub>US</sub></i>	39.62 (30.87-48.38)	10.03 (6.97-13.08)	<0.0001
<i>ENV-I<sub>DS</sub></i>	39.96 (31.04-48.88)	11.26 (6.92-15.60)	<0.0001
<i>ENV-HRV</i>	10.84 (7.77-13.91)	42.15 (32.79-51.51)	<0.0001
<i>K-means a partir de la MSC entre la ENV y las series de BP</i>			
<i>ENV-BP<sub>sl</sub></i>	42.28 (32.48-52.07)	15.35 (9.51-21.20)	<0.0001
<i>ENV-BPA</i>	38.03 (29.22-46.85)	15.04 (8.52-21.55)	<0.0001
<i>ENV-1/T<sub>SS</sub></i>	11.80 (7.67-15.93)	41.94 (32.35-51.54)	<0.0001

## 5.4 Caracterización en función de la fracción de eyección ventricular

El fallo cardíaco crónico se caracteriza por la diferencia entre los volúmenes de sangre en los ventrículos o por una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) [107]. La cardiomiopatía hipertrófica y dilatada son enfermedades que predisponen al paciente a una muerte súbita cardíaca (SDC) [70]. Varios estudios han sido orientados a la obtención de medidas que permitan la identificación o

estratificación de los pacientes con riesgo de SDC [104, 105, 108], sin embargo este problema no está resuelto.

Convencionalmente, la evaluación de la función ventricular está basada en la medida de la fracción de eyección usando técnicas de ecocardiografía. Sin embargo, varios estudios proponen la obtención de parámetros como los intervalos temporales entre las sístoles usando un pulsioxímetro convencional para la detección de las alteraciones en el comportamiento ventricular [109, 110].

En base al análisis de la señal de presión sanguínea en pacientes con cardiomiopatía dilatada y cardiomiopatía isquémica se propone un método no invasivo para la estratificación de riesgo de estos pacientes. Por medio de la obtención de parámetros temporales y frecuenciales de la señal de BP el comportamiento de los pacientes será caracterizado considerando 2 diferentes niveles de acuerdo al valor de LVEF.

#### 5.4.1 Clasificación de los pacientes

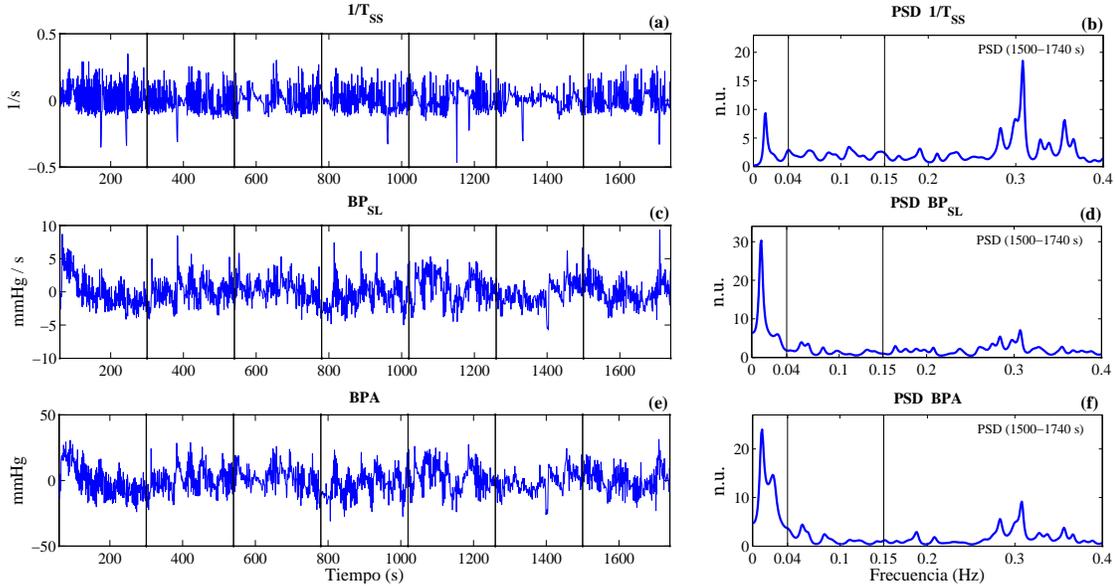
A partir del comportamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo 48 pacientes de la base de datos HERIS fueron estratificados en dos grupos: pacientes con bajo riesgo (LR: LVEF > 35%, 17 pacientes) y pacientes con alto riesgo (HR: LVEF ≤ 35%, 31 pacientes). Estos pacientes presentaban un NYHA ≥ 2. De acuerdo con su patología se tienen 19 pacientes con cardiomiopatía dilatada (DCM) y 29 pacientes con cardiomiopatía isquémica (ICM) [78]. La Tabla 5.17 presenta la información clínica de los pacientes de los grupos LR y HR. El objetivo de este estudio es la caracterización de los paciente del LR y HR en función de parámetros tales como la pendiente de subida entre la diástole y sístole ( $BP_{sl}$ ), la amplitud diástole y sístole (BPA), y los tiempos entre sístoles sucesivas ( $T_{SS}$ ), todas obtenidas de la señal de presión sanguínea (ver Tabla 5.2).

**Tabla 5.17** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de la descripción clínica de los grupos de bajo riesgo (LR) y alto riesgo (HR)

	<b>LR</b>	<b>HR</b>
	<i>media(95%IC)</i>	<i>media(95%IC)</i>
Número de pacientes	17	31
Hombre	14	29
Mujer	3	2
DCM	6	13
ICM	11	18
Edad [años]	62.59 (56.25-68.93)	66.00 (62.61-69.39)
Altura [cm]	165.81 (160.05-171.58)	168.77 (165.84-171.69)
Peso [kg]	75.31 (67.91-82.72)	82.33 (76.56-88.11)
BMI	27.19 (25.33-29.05)	29.00 (27.19-30.81)
NYHA	2.24 (1.96-2.51)	2.03 (1.92-2.15)
LVDD [mm]	56.35 (53.18-59.52)	63.68 (61.58-65.77)
Diametro de la aurícula [mm]	44.00 (41.36-46.64)	47.13 (44.80-49.47)
ProBNP	1086.25 (617.58-1554.92)	1944.19 (815.48-3072.91)
LVEF [%]	43.29 (38.99-47.60)	28.71 (26.86-30.56)

DCM = cardiomiopatía dilatada; ICM = cardiomiopatía isquémica; BMI = índice de masa corporal; NYHA = índice clasificación funcional de la asociación del corazón de New York; LVDD = diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; ProBNP = péptido natriurético cerebral; LVEF = fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los parámetros obtenidos de la señal de presión sanguínea fueron caracterizadas en el dominio temporal y espectral de acuerdo con lo descrito en la Tabla 5.5. Las señales correspondientes a estos parámetros fueron analizados en segmentos de 4 minutos. A manera de ejemplo, en la Figura 5.7 se presenta las series extraídas de BP de un paciente y su espectro calculado en uno de los segmento de estas señales.



**Figura 5.7** Series temporales y sus espectros de (a) y (b) inverso de los intervalos entre las sístoles, (c) y (d) pendiente entre la diástole y la sístole, y (e) y (f) amplitud entre la diástole y la sístole.

#### 5.4.1.1 Análisis Estadístico

Los 2 grupos LR y HR son similares en edad, sexo, BMI y NYHA. La Tabla 5.18 presenta los parámetros temporales y espectrales con diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos LR y HR. Las mejores resultados fueron obtenidos con los parámetros espectrales, especialmente con los valores de potencia en las bandas de VLF y HF. En los pacientes LR la potencia de VLF tiende a ser mayor que en los pacientes HR, mientras que en la banda de HF la potencia mayor se presenta en los pacientes HR. La potencia máxima de pico también presenta diferencias entre los grupos, siendo mayores en los pacientes LR comparado con los pacientes HR. El comportamiento espectral descrito es similar en las 3 series de estudio  $BP_{sl}$ , BPA, y  $1/T_{SS}$ .

**Tabla 5.18** Valor medio e intervalos de confianza al 95% (IC) de los parámetros temporales y espectrales de  $BP_{sl}$ , BPA, y  $1/T_{SS}$  comparando los grupos de bajo riesgo (LR) y alto riesgo (HR), que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor)

	<b>LR</b> <i>media(95%CI)</i>	<b>HR</b> <i>media(95%CI)</i>	<i>p</i> -valor
<i>Parámetros <math>BP_{sl}</math></i>			
<i>Media</i> [mmHg/s]	8.65 (8.11-9.19)	9.60 (9.05-10.13)	0.018
<i>K</i>	3.29 (2.93-3.75)	3.47 (3.25-3.69)	0.002
<i>P<sub>p</sub></i> [nu]	30.46 (27.44-33.47)	19.46 (17.48-21.44)	<0.0001
<i>P<sub>a</sub>VLF</i> [nu]	0.47 (0.43-0.51)	0.28 (0.26-0.31)	<0.0001
<i>P<sub>a</sub>HF</i> [nu]	0.28 (0.25-0.31)	0.46 (0.44-0.48)	<0.0001
<i>R<sub>LH</sub></i>	1.23 (1.06-1.39)	0.60 (0.54-0.66)	<0.0001
<i>Parámetros BPA</i>			
<i>K</i>	3.23 (2.71-3.74)	3.75 (3.39-4.12)	<0.0001
<i>P<sub>p</sub></i> [nu]	33.70 (30.63-36.76)	23.65 (21.57-25.73)	<0.0001
<i>P<sub>a</sub>VLF</i> [nu]	0.51 (0.47-0.55)	0.33 (0.31-0.36)	<0.0001
<i>P<sub>a</sub>HF</i> [nu]	0.26 (0.23-0.29)	0.42 (0.40-0.45)	<0.0001
<i>R<sub>LH</sub></i>	1.28 (1.11-1.46)	0.71 (0.62-0.80)	<0.0001
<i>Parámetros <math>1/T_{SS}</math></i>			
<i>Media</i> [1/s]	1.08 (1.03-1.12)	1.15 (1.11-1.19)	0.027
<i>SD</i> [1/s]	0.06 (0.05-0.07)	0.07 (0.06-0.07)	0.003
<i>IQR</i>	0.06 (0.05-0.07)	0.08 (0.07-0.09)	0.028
<i>P<sub>p</sub></i> [nu]	15.19 (13.53-16.85)	14.13 (12.50-15.75)	0.005
<i>f<sub>p</sub></i> [Hz]	0.075 (0.05-0.10)	0.11 (0.09-0.13)	0.002
<i>P<sub>a</sub>VLF</i> [nu]	0.25 (0.23-0.28)	0.18 (0.16-0.20)	<0.0001
<i>P<sub>a</sub>LF</i> [nu]	0.35 (0.32-0.37)	0.31 (0.29-0.32)	0.012
<i>P<sub>a</sub>HF</i> [nu]	0.38 (0.35-0.42)	0.49 (0.46-0.51)	<0.0001
<i>R<sub>LH</sub></i>	1.33 (1.14-1.52)	0.91 (0.79-1.03)	<0.0001

nu = unidades normalizadas.

El mismo análisis estadístico entre pacientes LR vs. HR se realizó considerando por separado los pacientes DCM e ICM. Los resultados obtenidos fueron muy similares a los presentados en la Tabla 5.18. Al analizar los grupos por separado, en ambos casos, las mayores diferencias se presentaron en la  $P_a$  en las bandas de VLF y HF

( $p < 0.0001$ ).

## 5.5 **Discusión y conclusiones**

La cardiomiopatía es una enfermedad del músculo cardíaco que afecta a la capacidad de bombeo de la sangre del corazón, y en muchos casos por su prolongación a lo largo del tiempo se convierten en enfermedades crónicas. A causa del fallo cardíaco crónico el comportamiento del sistema respiratorio se ve afectado, realizando en muchos casos aumentos y disminuciones periódicas del volumen de tidal. En este capítulo se realizó el estudio de la interacción cardiovascular y respiratoria en pacientes con fallo cardíaco crónico, a partir de la caracterización de las series extraídas de las señales de flujo y volumen respiratorio, ECG y de presión sanguínea.

Las series extraídas de las señales cardiovasculares (ver Tabla 5.3-5.2) fueron caracterizadas en tiempo y en frecuencia mediante sus principales parámetros descriptivos. En base a los parámetros temporales, espectrales, y a la información clínica de los pacientes con cardiomiopatía se propusieron diferentes clasificaciones y estratificados de los pacientes.

La primera consideración para la clasificación está dada en función del índice de modulación de la señal de flujo respiratorio. Para el estudio fueron considerados 35 segmentos de señal no modulada (GN), y 12 segmentos de señal muy modulada (GH). En los mismos rangos de tiempo de estos segmentos fueron estudiadas individualmente todas las series extraídas, y la interacción que estas tienen con la envolvente estimada de la señal de flujo respiratorio. El objetivo es analizar las diferencias en el comportamiento cardiovascular en pacientes con y sin respiración modulada. A manera de ejemplo, en las Figuras 5.5-5.6 se puede observar las gráficas temporales y espectrales

de un paciente no modulado y de un paciente muy modulado, y la relación con la envolvente de la señal de flujo respiratorio.

Al analizar las señales respiratorias las principales diferencias se encuentran en el volumen pulmonar al final de la espiración (EELV), especialmente en los valores de potencia en los rangos espectrales de VLF y LF. Al analizar la potencia de la señal de diferencia entre el volumen inspirado y espirado también se observan diferencias entre los 2 grupos GN y GH, especialmente en la potencia de pico con un  $p = 0.04$ .

Al estudiar las series extraídas de la señal ECG, se obtienen diferencias en los espectros de las series de las pendientes de subida y de bajada del complejo QRS, y en la variabilidad del ritmo cardíaco. Las mayores diferencias se obtienen en los valores de potencia en las bandas espectrales de VLF y HF, y en su relación, con  $p < 0.0001$ . En general, los pacientes del grupo GH presentan un aumento de la potencia en VLF y una disminución de la potencia de HF respecto a los pacientes del grupo GN. Al estudiar las señales de presión sanguínea no se obtuvieron diferencias entre los grupos.

El análisis de la magnitud de la coherencia al cuadrado (MSC) entre las diferentes series extraídas y la envolvente de la señal de flujo mostró las principales diferencias en los valores espectrales en la banda VLF. Se observa un incremento de los valores de MSC en VLF en los pacientes del grupo GH respecto a los pacientes GN. Este comportamiento puede estar relacionado con la concentración de la potencia de la envolvente de la señal de flujo respiratorio en la banda de VLF. Los pacientes del grupo GH presentan un incremento en la actividad en VLF, sugiriendo que los mismos cambios periódicos en el volumen tidal pulmonar también se presentan en el comportamiento cardíaco, tal como lo sugieren otros autores [64,65]. Una posible explicación a este fenómeno podría estar relacionada con el Efecto Brody [58] y con sucesivos estudios que relacionan los cambios en el volumen sistólico con los cambios

en el patrón respiratorio [62, 63].

En base a sus simulaciones Brody concluye que el aumento de la masa de sangre en el corazón aumenta la fuerza del campo emitido por el miocardio. En estudios con cerdos se ha demostrado que el incremento de sangre en el corazón reduce la resistividad global del corazón y en consecuencia se registra un aumento del campo eléctrico, especialmente en el potencial del segmento QRS [61]. Otros autores siguieron que la respiración periódica cambia los volúmenes internos de sangre en el corazón, produce cambios en el volumen sistólico [52, 57, 64]. Brack *et al.* [50] relaciona cambios periódicos en el gasto cardíaco y en el ritmo cardíaco con el comportamiento de pacientes con respiración Cheyne-Stoke.

En base a los estudios [50, 52, 57, 61, 64] se podría llegar a la conclusión de que los cambios periódicos de la respiración registrados en los pacientes con cardiomiopatía de la base de datos HERIS, producen cambios periódicos de los volúmenes de sangre dentro del corazón. En consecuencia estos cambios de volumen de sangre producen cambios en el registro del ECG, especialmente en el comportamiento del complejo QRS, tal como lo explica el Efecto Brody. Los cambios en la morfología del QRS se ven principalmente registrados en las pendientes de subida y de bajada del QRS. Los altos valores de MSC entre la envolvente y las pendientes del complejo QRS podrían estar originados en la interrelación de la respiración periódica y los cambios que esta induce en el volumen sanguíneo dentro del corazón.

Para la segunda estudio propuesto se utilizó el método de clasificación no supervisada *K-means*. En base a los parámetros temporales y espectrales de las diferentes series extraídas de las señales cardiovasculares y respiratorias se realizó una clasificación para 2 *clusters*. Una vez obtenidos las clasificaciones se realizó una comparativa de los parámetros clínicos (ver Tabla 5.13) entre los *clusters* formados. Adicional a los

parámetros clínicos también fue considerado el índice de modulación medio estimado en la señal de flujo respiratorio.

En el caso del comportamiento cardíaco de las pendientes del QRS y HRV, una vez realizados los *clusters*, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) en el valor del índice de modulación M de la señal de flujo respiratorio. Al ser consideradas las series extraídas de la presión sanguínea, las principales diferencias se obtuvieron en los valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo con  $p < 0.004$ . El mismo procedimiento fue realizado para los parámetros espectrales obtenidos de la MSC, obteniéndose también diferencia en el valor de M con  $p < 0.001$ .

Los resultados del análisis por *clusters* sugieren una fuerte correlación entre los parámetros de las series temporales del ECG y la modulación del flujo respiratorio. En el caso del análisis de las señales de presión sanguínea se ve una marcada relación entre los *clusters* formados por el clasificador y los volúmenes de sangre ventriculares. Esta información obtenida está en concordancia con el análisis que se hizo anteriormente sobre el Efecto Brody.

Finalmente, para el último análisis los pacientes fueron clasificados en 2 grupos de acuerdo a su nivel de riesgo en función del valor de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En general todos los parámetros de las series extraídas de la señal de presión sanguínea presentan diferencias entre los grupos de bajo riesgo (LR) y alto riesgo (HR). Las mayores diferencias se obtuvieron con las series de los tiempos entre sístoles sucesivas, y en particular en la relación de potencias de las bandas de LF y HF con un  $p < 0.0001$ .

## Capítulo 6

# Clasificación de pacientes en proceso de extubación

La ventilación mecánica es un soporte temporal que asegura el intercambio de gases manteniendo una correcta ventilación alveolar, siendo el principal tratamiento médico para sujetos con fallo respiratorio agudo. Alrededor del 50% de los pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos necesita respiración asistida [1, 34]. El destete, conocido también como *weaning*, es el proceso de transferencia del trabajo respiratorio desde el ventilador mecánico al paciente, permitiéndole recuperar la respiración espontánea. Este proceso incluye la desconexión del paciente del respirador mecánico, los ensayos de respiración espontánea, la extracción del tubo endotraqueal, y la monitorización del paciente después de todo el proceso de destete. Varios estudios han propuestos diferentes parámetros clínicos a considerarse para la selección de pacientes candidatos para el destete [1, 111], pero ninguno de estos parámetros asegura una correcta recuperación del paciente, siendo el destete uno de los mayores problemas en la práctica clínica [39, 112]. La clínica reporta entre un 5 y un 23-25%

de fracaso en este proceso [34, 35].

La desconexión del ventilador mecánico se debe realizar tan pronto como el paciente puede mantener la respiración por sus propios medios. Un retraso innecesario en el destete se asocia con un significativo aumento en la morbilidad y la mortalidad, mientras que una prematura desconexión, es igual de contraproducente en la recuperación del paciente, presentando problemas para restablecer las vías aéreas artificiales y por tanto comprometiendo el intercambio de gases. Un fallo en el ensayo de destete puede prolongar los días de ventilación mecánica y consecuentemente el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos [35, 36].

Se han realizado diferentes estudios en los que se proponen diferentes variables fisiológicas como indicadores para empezar un ensayo de desconexión del respirador [111, 113–116]. McConville *et al.* [117] recientemente han publicado una estrategia para la reducción la duración de la ventilación mecánica. En este estudio se concluye que los pacientes que reciben ventilación mecánica presentan problemas respiratorios agudos postoperatorios, neumonía, fallo cardíaco congestivo, sepsis, o síndrome de distrés respiratorio agudo. Esteban *et al.* estudia los riesgos de mortalidad en paciente ventilados mecánicamente y su cambios a lo largo del tiempo [118]. Sus resultados demuestran que la proporción de pacientes exitosamente liberados de la ventilación mecánica en el primer intento se han incrementado debido a las mejoras de las técnicas de destete, mientras que la tasa de reintubados tiende a mantenerse constante.

Tobin en su editorial [119], hace referencia a que la retirada del tubo endotraqueal produce bienestar en pacientes con enfermedades críticas, no solamente por la incomodidad del tubo en si mismo, sino por la barrera de comunicación, y porque complica la recuperación del paciente. Desafortunadamente, alrededor del 20% de pacientes requieren ser reintubados poco después del destete, siendo este el origen de

una cadena de eventos letales. Aunque existen varios métodos para el destete, todavía no está claro cual es la estrategia óptima.

El análisis de la señal de variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) es una herramienta no invasiva ampliamente usada para la evaluación de la actividad del sistema nervioso central. Este análisis está basado en el estudio de las oscilaciones en tiempo entre los latidos cardíacos [10]. Es conocido que la actividad respiratoria afecta la regulación cardiovascular [120]. La arritmia respiratoria sinusal es un índice de la excitación cardíaca vagal, y puede ser considerada como un fenómeno resultante de la interacción entre el sistema cardiovascular y respiratorio [121, 122]. La interdependencia cardiorespiratoria durante el proceso de extubación parece estar relacionado con aspectos específicos de la dinámica de la función del sistema nervioso autónomo [65, 123–126]. Varios estudios han sido realizados con el fin de caracterizar la relación funcional entre las respiraciones y el comportamiento cardíaco durante el proceso de destete [96, 127–129], sin embargo no están claros los patrones de comportamiento cardiorespiratorios que podrían ayudar a la discriminación entre los sujetos que puedan recuperar exitosamente la respiración espontánea de los que fallan y son reconectados al respirador mecánico.

En este estudio se propone evaluar la contribución de las componentes espectrales de la HRV, de la señal de flujo respiratorio (FLW), y de su coherencia espectral para la identificación de pacientes exitosos en el test de respiración espontánea, los pacientes que fracasan, y los pacientes que pudieron mantener la respiración espontánea pero antes de 48h tuvieron que ser reintubados y reconectados al respirador mecánico. Para el estudio se consideran dos métodos de clasificación de los pacientes, el primer método se realiza aplicando un análisis de componentes principales (PCA) sobre las señales espectrales (S-Class). El segundo método propone una selección flo-

tante de características (SFFS del inglés *sequential forward floating selection*) sobre los parámetros extraídos de las señales espectrales (F-Class). Usando un clasificador *fuzzy* K vecinos más cercanos (fKNN) se determinaron los mejores parámetros para la discriminación entre los diferentes grupos de pacientes. Se propone la hipótesis de que el estudio de la coherencia espectral podría mejorar la clasificación de los pacientes en proceso de destete, distinguiendo especialmente los pacientes que serán éxito de los que tendrán que ser reintubados.

## 6.1 Base de datos

Para el estudio se trabajó con 121 pacientes de la base de datos WEANDB (ver Sección 2.4.2). Durante el test de respiración espontánea se registraron 30 minutos de señales ECG derivación II, y la señal de flujo respiratorio (FLW) a través de un pneumotacógrafo conectado directamente al tubo endotraqueal durante la prueba de respiración espontánea. De acuerdo con los resultados obtenidos en el proceso de destete los pacientes fueron clasificados en 3 grupos: GE, 73 pacientes que superaron exitosamente el test y pudieron mantener la respiración espontánea; GF, 33 pacientes que no pudieron mantener la respiración espontánea y tuvieron que ser reconectados al respirador; y GR, 15 pacientes que superaron el test, pero que antes de 48h tuvieron que ser reintubados y reconectados al respirador mecánico. La Tabla 6.1 presenta de forma resumida los parámetros descriptivos de los pacientes y el diagnóstico principal, para cada uno de los grupos.

**Tabla 6.1** Descripción clínica de los pacientes de la base de datos WEANDB expresados en valores de media y desviación estándar, número y porcentaje

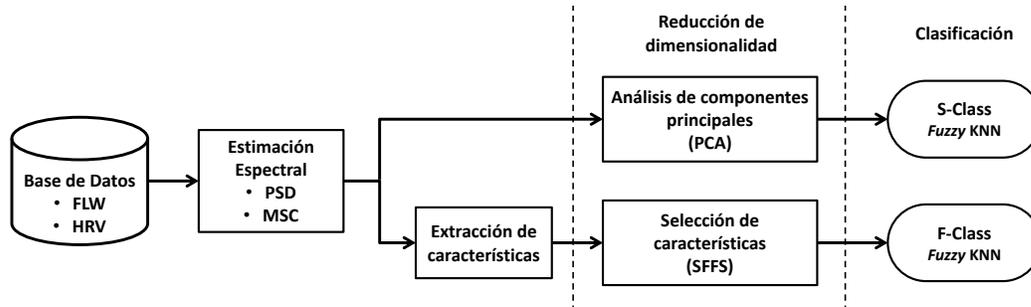
	<b>GE</b>	<b>GF</b>	<b>GR</b>
Edad, media±SD(años)	64 ± 18	65 ± 14	66 ± 15
Número de pacientes	73	33	15
Hombre, n(%)	46 (63)	21 (64)	7 (47)
Mujer, n(%)	27 (37)	12 (36)	8 (53)
Tiempo de ventilación, media±SD (días)	5 ± 5	12 ± 9	7 ± 5
<i>Diagnostico principal, n(%)</i>			
Fallo cardíaco crónico	14 (19)	3 (9)	–
Enfermedad neurológica	14 (19)	11 (34)	5 (36)
Enfermedad pulmonar	17 (24)	4 (12)	2 (14)
Enfermedad abdominal	19 (26)	6 (18)	5 (36)
Postoperatorio cirugía cardíaca	–	3 (9)	1 (7)
Varios	9 (12)	6 (18)	2 (7)

GE: grupo éxito, GF: grupo fracaso, y GR: grupo reintubados

## 6.2 Metodología

A partir de las señales de HRV, FLW y del análisis de su interacción se realizó la clasificación de los pacientes en procesos de extubación, para esto se proponen dos métodos de clasificación basados en la estimación espectral: S-Class, que a partir de los valores de potencia estimados para cada frecuencia se construye un nuevo espacio de menores dimensiones a través del PCA, y sobre este espacio se realiza la clasificación; y F-Class, que permite la caracterización de las señales espectrales y la selección de los parámetros que mejor describan el comportamiento de los pacientes, por medio del SFFS, para en base de estas características seleccionadas realizar la clasificación. La reducción de dimensionalidad de los datos se realizó aplicando diferentes técnicas siendo seleccionada la técnica más óptima para cada método de clasificación propuesto

y para cada tipo de datos. La clasificación, en los dos métodos propuestos, se realizó aplicando el clasificador *fuzzy* de K vecinos más cercanos. La Figura 6.1 presenta de forma esquemática los pasos seguidos para la clasificación de los pacientes.



**Figura 6.1** Clasificación de los pacientes en proceso de extubación mediante un clasificador fKNN, aplicado a las señales y características espectrales.

### 6.2.1 Estimación Espectral

La densidad espectral de potencia (PSD) de las señales HRV y FLW fueron estimados para cada frecuencia  $f$  aplicando el método del periodograma modificado de Welch [130, 131] definido por:

$$S_{xx}(f) = \frac{1}{LMU} \sum_{i=0}^{L-1} \left| \sum_{n=0}^{M-1} x(n+iD)w(n)(e^{-j2\pi fn}) \right|^2 \quad (6.1)$$

donde  $x(n)$  denota la función de autocorrelación de la señal,  $L$  es el número de segmentos,  $M$  es la longitud de los segmentos,  $D$  es el solapamiento entre los segmentos, y  $w(n)$  es una ventana Hamming. El valor de  $U$  es el factor de normalización relacionado con las características de la función de enventanado  $w(n)$ , y está definido por:

$$U = \frac{1}{M} \sum_{n=0}^{M-1} |w(n)|^2. \quad (6.2)$$

La densidad de potencia cruzada (CPSD) también fue estimada aplicando el método del periodograma de Welch calculado sobre la señal de correlación entre las señales HRV y FLW. La normalización de la CPSD respecto a las potencias de las señales es conocida como la función de coherencia y esta dada por:

$$\Gamma_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f)}\sqrt{S_{yy}(f)}} \quad (6.3)$$

donde  $x$  and  $y$  son las señales correladas, y  $S_{xy}(f)$  es el valor de la CPSD entre las dos señales a la frecuencia  $f$ . La magnitud de la coherencia al cuadrado (MSC) está definida por [132]:

$$|\Gamma_{xy}(f)|^2 = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}. \quad (6.4)$$

La MSC está normalizada de tal forma que  $0 \leq |\Gamma_{xy}(f)|^2 \leq 1$ .

Diferentes valores de  $L$  y  $M$  fueron probados con el objetivo de maximizar la resolución frecuencial y reducir al mínimo la influencia del ruido en la estimación espectral. Los mejores resultados fueron obtenidos para  $M = 2$ , un solapamiento del 50% ( $D = M/2$ ), y una resolución espectral de 0.01 Hz.

Debido al método de estimación espectral utilizado, se pueden obtener valores de MSC superiores a 0 en frecuencias donde no existe coherencia espectral [133], por esta razón fue necesario establecer un valor umbral a partir del cual se consideraría un valor de coherencia real. En base a la estimación de la coherencia entre señales de ruido blanco se calculó el valor de coherencia producido por la aleatoriedad y por el método usado. A partir de pares de señales ruido blanco de 30 minutos de longitud fueron estimadas las MSC, y fueron analizadas en el rango entre 0 y 0.8 Hz. Este calculo fue realizado para 1000 pares de señales de ruido, registrándose el valor

máximo de coherencia en cada una de las iteraciones. El valor umbral fue definido como la media de los valores máximos de coherencia obtenido entre las señales de ruido en todas las iteraciones, siendo su valor igual a 0.25. Todo valor de coherencia inferior a este umbral de 0.25 se consideró nulo para los cálculos.

### 6.2.2 Extracción de características

Generalmente la PSD de la señal de HRV es analizada considerando 3 bandas espectrales principales [10]: muy baja frecuencia (VLF: 0-0.04 Hz), baja frecuencia (LF: 0.04-0.15 Hz), y alta frecuencia (HF: 0.15-0.4 Hz). La distribución de la potencia en las bandas LF y HF esta relacionado con los cambios en la modulación del sistema nerviosos autónomo, y con cambios en los patrones el comportamiento respiratorio. Debido a que la actividad espectral de las señales respiratorias en algunos casos va más allá de los 0.4 Hz, fue necesario extender el limite de la banda de HF a 0.15-0.8 Hz. La MSC también fue analizada en el rango de 0-0.8 Hz, considerando las bandas de VLF, LF, y HF. De igual manera el PSD de FLW fue obtenido en el rango de 0 a 0.8 Hz.

Las PSD de HRV, FLW, y MSC fueron caracterizados a partir de los parámetros extraídos en el dominio frecuencial, en el rango 0-0.8 Hz., descritos en la Tabla 6.2.

**Tabla 6.2** Parámetros espectrales extraídos de las señales de HRV, FLW, y MSC

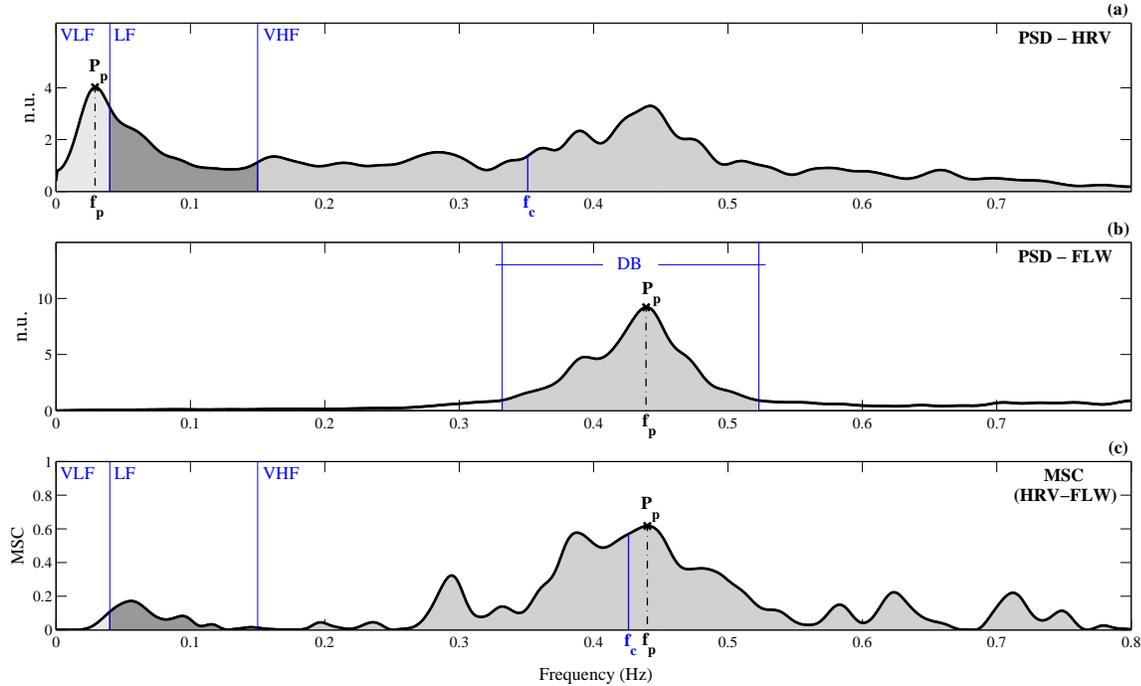
Parámetro	Descripción
$P_p$	Máximo pico de potencia
$f_p$	Frecuencia del $P_p$
$f_c$	Frecuencia central
$P_a$	Área bajo la curva de PSD

Para las señales de HRV y MSC,  $P_a$  fue calculado en cada una de las bandas de VLF, LF, y HF. Adicionalmente, fueron calculadas las relaciones de potencia entre las diferentes bandas frecuenciales y la potencia total de la señal, tal como se describe en la Tabla 6.3.

**Tabla 6.3** Relaciones de potencia entre las diferentes bandas frecuenciales para PSD de HRV y la MSC

Parámetro	Descripción
	Relación de potencia entre:
$R_{VLF/HF}$	VLF y HF
$R_{LF/HF}$	LF y HF
$R_{VLF/T}$	VLF y potencia total
$R_{LF/T}$	LF y potencia total
$R_{HF/T}$	HF y potencia total

La señal de PSD de FLW fue caracterizada por la banda discriminante (DB), definida como el rango entre las frecuencia más próximas a la derecha ( $f_r$ ) e izquierda  $f_l$  de la  $f_p$  donde la potencia es igual al 10% de la  $P_p$ . El ratio entre la potencia de la DB y la potencia total ( $R_{DB/T}$ ) también fue estimado. Para las señales de PSD de HRV y de MSC fueron extraídos un total de 12 parámetros, mientras que la señal de PSD de FLW fue caracterizada por 9 parámetros. A manera de ejemplo en la Figura 6.2 se presentan las estimaciones espectrales de un paciente y se ilustran los parámetros extraídos en cada una de las señales espectrales.



**Figura 6.2** Estimación espectral de las señales y parámetros extraídos de (a) la señal de HRV, (b) la señal de FLW, y (c) la MSC entre las señales de HRV y FLW.

### 6.2.3 Reducción de dimensionalidad

**Análisis de componentes principales (PCA):** La matriz de datos  $\mathbf{X}$  contiene en cada fila  $p_i$  la señal espectral de cada uno de los pacientes de acuerdo con

$$\mathbf{X} = [\mathbf{s}_{p_1} \ \mathbf{s}_{p_2} \ \dots \ \mathbf{s}_{p_{np}}]^T. \quad (6.5)$$

La señal espectral  $S_{p_i}$  contiene los valores espectrales del rango frecuencial entre 0-0.8 Hz con una resolución frecuencial de 0.01 Hz.

De acuerdo con la teoría de la descomposición del valor singular [86], la matriz  $\mathbf{X}$  puede ser descompuesta en

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{L}\mathbf{A}' \quad (6.6)$$

donde  $\mathbf{U}$  y  $\mathbf{A}$  son matrices columna ortonormales, y  $\mathbf{L}$  es una matriz diagonal. Los *scores* de los componentes principales (*PC*) están dados por:

$$\mathbf{Z} = \mathbf{U}\mathbf{L}. \quad (6.7)$$

En consecuencia las señales espectrales quedan redefinidas en el nuevo espacio dimensional por los *PC*. La varianza capturada por cada *PC* está definida por los valores propios de la diagonal de la matriz  $\mathbf{L}$  [86].

***Selección secuencial flotante de características (SFFS):*** La selección de características permite la búsqueda de un subconjunto del conjunto original de características, manteniendo o incrementando el rendimiento de la capacidad de clasificación. SFFS es un método de coste computacional bajo que permite la selección de características usando una función objetivo, la cual evalúa el subconjunto candidato y devuelve una medida de su rendimiento. El algoritmo empieza considerando el subconjunto candidato como un conjunto vacío, y en cada iteración añade a este conjunto la mejor característica y elimina la peor. Este proceso se repite mientras la función objetivo muestre un incremento en el rendimiento del clasificador [88]. El criterio usado para la selección de las características fue la maximización del porcentaje de pertenencia de cada paciente a un grupo determinado y la precisión del clasificador.

### 6.2.4 Clasificación

Para la clasificación de los pacientes se usó el clasificador *fuzzy* de  $K$  vecinos más cercanos. Este algoritmo permite la asignación de un grado de pertenencia de cada paciente a los diferentes grupos, en función de la distancia Euclídea de cada uno de los  $K$  vecinos más cercanos.

Se considera  $\mathbf{W} = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  el grupo de entrenamiento conformado por  $n$  muestras etiquetadas, y  $u_{ij}$  el valor de pertenencia a la clase  $i$  de la muestra  $j$ . En el caso de que el paciente  $j$  pertenezca a la clase  $i$ , el valor de  $u_{ij}$  será igual a 1, caso contrario será igual a 0. El cálculo del grado de pertenencia de las muestras de validación a la clase  $i$  se realiza en base a un subgrupo de  $\mathbf{W}$  conformado por los  $K$  vecinos más cercanos a esta muestra, y está definida por [134]:

$$u_i(x) = \frac{\sum_{j=1}^k u_{ij} \left( \frac{1}{\|x-x_j\|^{2/(m-1)}} \right)}{\sum_{j=1}^k \left( \frac{1}{\|x-x_j\|^{2/(m-1)}} \right)}. \quad (6.8)$$

El valor  $m$  determina el peso de cada vecino para el valor de  $u_i$  de acuerdo con la distancia a la que se encuentra. Cuando el valor de  $m$  es próximo a 1 el peso de los vecinos más cercanos aumenta y el de los más alejados disminuye; mientras que si el valor de  $m$  aumenta hace que el efecto de la proximidad disminuya. El valor óptimo para los cálculos fue definido para  $m = 3$ .

Para la asignación de un paciente a una clase se estableció como valor mínimo el 65% de porcentaje de pertenencia. Los sujetos con un valor de  $u_i > 65\%$  se consideran miembros de la clase  $i$ .

## 6.3 Resultados de la clasificación de los pacientes

La evaluación de los resultados y la comparación de los dos métodos de clasificación propuestos (S-Class y F-Class), se realizó en función del análisis de la precisión (Acc), la sensibilidad (Se), y la especificidad (Sp) de los clasificadores considerando las siguientes comparación entre grupos:

- Pacientes éxito versus fracaso (GE vs. GF)
- Pacientes éxito versus reintubados (GE vs. GR)
- Pacientes fracaso versus reintubados (GE vs. GR)
- Pacientes éxito versus fracaso y reintubados (GE vs. GFR)

De acuerdo con los parámetros clínicos y con la prueba de respiración espontánea, los pacientes del GR son considerados aptos para la desconexión y la extracción del tubo endotraqueal, sin embargo antes de las 48h estos pacientes son reintubados, reconectados al respirador, y son considerados como pacientes fracasos en el proceso de destete. Por esta razón los pacientes del GF y GR fueron considerados como un solo grupo, con el objetivo de encontrar patrones en común de la dinámica cardiorrespiratoria que permitan la diferenciación con los pacientes del grupo GE.

Las clasificación se realizó aplicando el método de validación cruzada *leave-one-out*. Aplicando la técnica *fuzzy K* vecinos más cercanos fue calculado el porcentaje de pertenencia de cada uno de los pacientes respecto a los grupos de clasificación. Pacientes con porcentajes por encima del 65% de pertenencia a su grupo fueron considerados pacientes correctamente clasificados, mientras que pacientes con valores por debajo de este umbral fueron considerados mal clasificados.

Debido a que el número de muestras entre los grupos es desbalanceado, se aplicó el proceso de *random undersampling* para la selección de los pacientes del grupo de entrenamiento [135]. Con el fin de evitar cualquier desviación debido a la selección aleatoria de pacientes, el mismo proceso fue evaluado 50 veces para cada uno de los pacientes validación. El porcentaje final de pertenencia calculado para cada paciente es el valor promedio de las 50 iteraciones.

### 6.3.1 Evaluación del clasificador S-Class

El método S-Class se realizó a partir de las señales espectrales de HRV, FLW, y de la MSC entre ellas, en el rango de 0 a 0.8 Hz. Aplicando PCA a las señales espectrales se realizó una reducción de dimensionalidad del espacio de características, y sobre este nuevo espacio los pacientes fueron clasificados usando el clasificador fKNN.

Para cada uno de los sujetos validación, se seleccionó el número de componentes principales y  $K$  vecinos, maximizando el porcentaje de pertenencia de este paciente a uno de los grupos de clasificación. El mínimo número de  $PC$  necesarios para la clasificación fue fijado en 2, mientras que el máximo número de  $PC$  dependerá de la varianza total captura, la cual no puede ser superior al 90%. El número mínimo de  $K$  vecinos considerados para la clasificación se estableció en 3.

La Tabla 6.4 presenta los valores promedio del número de  $PC$ , la varianza capturada, y el número de  $K$  vecinos para cada una de las señales espectrales y grupos. Los clasificadores de FLW y MSC con 3 y 6  $PC$ , respectivamente, expresan entre el 60 y 70% de la varianza. En el caso del PSD de HRV con 2  $PC$  expresan más del 90% de la varianza, pero requiere de más  $K$  vecinos para mejorar la clasificación.

**Tabla 6.4** Número de  $PC$ , varianza capturada, número de  $K$  vecinos considerando las diferentes señales espectrales

		Número de $PC$	Varianza capturada	$K$ vecinos
GE vs. GF	HRV	2.0	91.6%	12.0
	FLW	3.2	76.3%	7.6
	MSC	6.3	60.3%	6.0
GE vs. GR	HRV	2.0	94.2%	7.5
	FLW	3.8	69.8%	6.4
	MSC	5.4	63.4	4.7
GF vs. GR	HRV	2.0	95.1%	7.9
	FLW	3.4	69.7%	5.7
	MSC	5.2	63.6%	5.0
GE vs. GFR	HRV	2.0	90.4%	18.2
	FLW	3.4	71.3%	10.6
	MSC	7.3	59.6%	7.4

La Tabla 6.5 presenta los índices de clasificación, obtenidos para cada una de las señales espectrales, y para cada comparación entre los diferentes grupos. De acuerdo con los resultados obtenidos se observa que comparando GE vs. GF y GR la señal de MSC permite una clasificación con un Acc del 92% y 86%, respectivamente; clasificando GF vs. GR, la PSD de la señal de FLW presenta un Acc del 79%; y finalmente considerando GE vs. GFR la mejor clasificación se obtuvo con la MSC con una precisión del 83%.

**Tabla 6.5** Precisión (*Acc*), sensibilidad (*Se*), y especificidad (*Sp*) obtenida para las clasificaciones de los diferentes grupos, aplicando PCA a las señales espectrales

		<i>Acc</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>
GE vs. GF	HRV	46%	42%	45%
	FLW	88%	89%	85%
	MSC	<b>92%</b>	92%	94%
GE vs. GR	HRV	38%	37%	40%
	FLW	68%	69%	67%
	MSC	<b>86%</b>	85%	93%
GF vs. GR	HRV	33%	30%	40%
	FLW	<b>79%</b>	82%	73%
	MSC	67%	58%	87%
GE vs. GFR	HRV	51%	63%	33%
	FLW	77%	92%	54%
	MSC	<b>83%</b>	95%	65%

El número de pacientes bien clasificados, respecto al número total de pacientes, y el porcentaje de pertenencia para cada clasificación se presenta en la Tabla 6.6. El porcentaje de pertenencia de los pacientes bien clasificados es mucho mayor comparado con el porcentaje de pertenencia de los pacientes mal clasificados, en todas las clasificaciones. El resultado muestra que el máximo valor de porcentaje de pertenencia (90%) se presenta en los pacientes correctamente clasificados, mientras que el menor valor (43%) se presenta en los pacientes mal clasificados.

**Tabla 6.6** Número de pacientes bien y mal clasificados respecto al total de pacientes, y el valor medio del porcentajes de pertenencia

		Bien clasificados		Mal clasificados	
		Número	Pertenencia(%)	Número	Pertenencia(%)
GE vs. GF	HRV	49/106	80%	57/106	52%
	FLW	93/106	86%	13/106	52%
	MSC	98/106	84%	8/106	53%
GE vs. GR	HRV	33/88	74%	55/88	51%
	FLW	60/88	81%	28/88	55%
	MSC	76/88	82%	12/88	56%
GF vs. GR	HRV	16/48	79%	32/48	48%
	FLW	38/48	83%	10/48	57%
	MSC	32/48	84%	16/48	57%
GE vs. GFR	HRV	62/121	83%	59/121	49%
	FLW	93/121	89%	28/121	54%
	MSC	100/121	90%	21/121	56%

### 6.3.2 Evaluación del clasificador F-Class

Las señales espectrales fueron caracterizadas a partir de los parámetros descritos en las Tablas 6.2 y 6.3. Aplicando la técnica de SFFS se seleccionó la combinación de características que mejor clasificaban los pacientes en los diferentes grupos, y considerando estas características se realizó la clasificación aplicando el método *fuzzy* K vecinos más cercanos. En la Tabla 6.7 se presentan los valores de Acc, Se, Sp obtenidas para las diferentes señales espectrales y grupos de clasificación. En la clasificación de los grupos GE vs. GF y GFR, las características extraídas de la PSD de la señal de FLW realiza la mejor clasificación, con un Acc del 74% y 72%, respectivamente.

**Tabla 6.7** Precisión (*Acc*), sensibilidad (*Se*), y especificidad (*Sp*) obtenida para las clasificaciones de los diferentes grupos, aplicando SFFS a las características de las señales espectrales

		<i>Acc</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>
GE vs. GF	HRV	39%	34%	48%
	FLW	<b>74%</b>	81%	58%
	MSC	63%	70%	48%
GE vs. GR	HRV	33%	30%	47%
	FLW	35%	37%	27%
	MSC	58%	59%	53%
GF vs. GR	HRV	44%	42%	47%
	FLW	52%	48%	60%
	MSC	52%	52%	53%
GE vs. GFR	HRV	40%	36%	46%
	FLW	<b>72%</b>	81%	58%
	MSC	62%	67%	54%

Los parámetros más relevantes extraídos de las señales espectrales de HRV, FLW, y MSC fueron obtenidos mediante el SFFS. La Tabla 6.8 presenta los valores medios y la desviación estándar de las características más seleccionadas para cada clasificación.

**Tabla 6.8** Media y desviación estándar de las características más seleccionadas para cada clasificación usando el método de SFFS

	<i>GE</i>	<i>GF</i>	<i>GR</i>	<i>GFR</i>
<i>Características PSD HRV</i>				
$P_p$	20.59±15.56	15.59±11.17	25.22±20.94	18.60±15.36
$f_p$	0.06±0.12	0.03±0.05	0.02±0.01	0.03±0.04
<i>Características PSD FLW</i>				
$P_p$	11.36±5.59	12.06±8.30	10.92±4.76	11.71±7.34
$f_p$	0.38±0.10	0.52±0.13	0.40±0.14	0.48±0.14
$R_{DB/T}$	0.73±0.19	0.91±0.33	0.76±0.12	0.86±0.29
<i>Características MSC</i>				
$f_p$	0.35±0.18	0.43±0.23	0.25±0.25	0.37±0.25
$f_c$	0.37±0.09	0.44±0.10	0.38±0.10	0.42±0.10
$R_{VLF/T}$	0.10±0.22	0.06±0.10	0.09±0.10	0.07±0.10
$R_{HF/T}$	0.77±0.32	0.80±0.28	0.66±0.32	0.75±0.30

Aplicando el test no paramétrico U Mann Whitney se calcularon los  $p$ -valores de las características seleccionadas por el SFFS. La Tabla 6.9 presenta estos valores para cada una de las comparaciones entre grupos. Los resultados muestran que el pico de frecuencia ( $f_p$ ) del espectro de la señal de FLW presenta diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.005$ ) cuando se comparan los grupos GE vs. GF, GF vs. GR, y GF vs. GFR. EL valor de  $f_p$  tiende a ser mayor en los pacientes del grupo GF al compararlo con el resto de pacientes. La relación  $R_{DB/T}$  también presenta diferencias estadísticas entre los grupos ( $p < 0.05$ ) excepto en la comparación de GE vs. GR. En base a las características seleccionadas se observa que el comportamiento del flujo respiratorio en los grupos GE y GR es similar y no presenta diferencias estadísticas entre los parámetros espectrales.

La  $f_p$  de la MSC entre la HRV y FLW esta estrechamente relacionada con la  $f_p$  del espectro de la señal de FLW, valores altos de  $f_p$  en el FLW están asociados

con picos de coherencia en frecuencias más altas. La  $f_p$  del MSC presenta diferencias estadísticas ( $p < 0.05$ ) comparando los grupos GE vs. GF. Las principales diferencias entre GE y GR se presentan en  $R_{HF/T}$  ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 6.9**  $p$ -valores de las características más seleccionadas por el SFFS para los diferentes grupos de clasificación

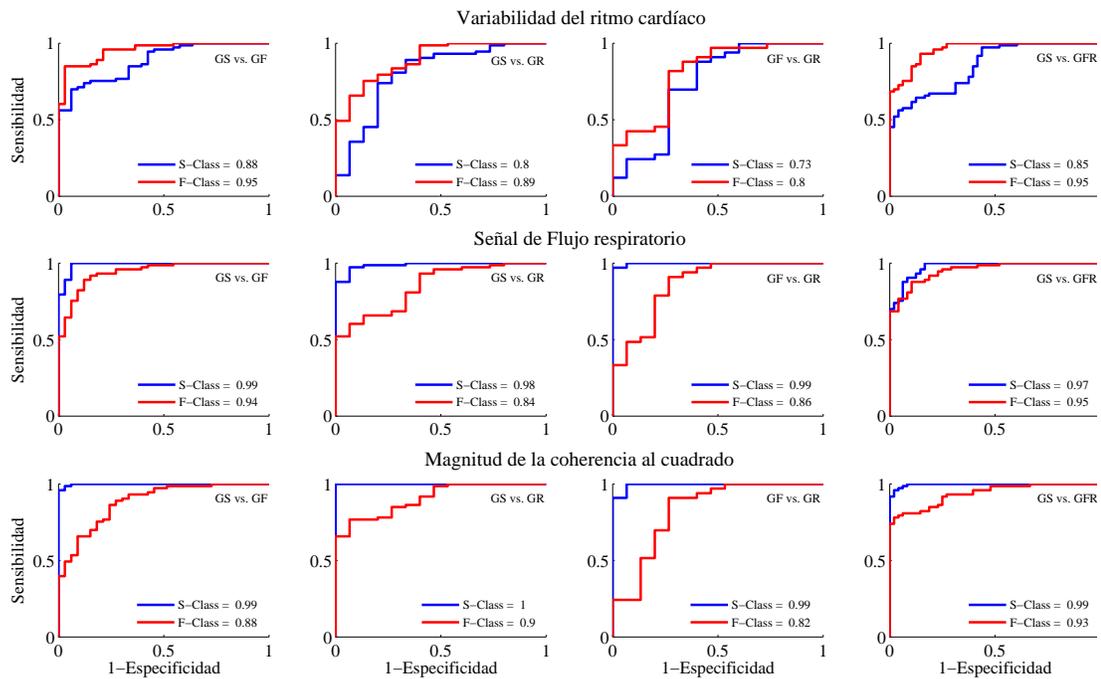
	<i>GE vs. GF</i>	<i>GE vs. GR</i>	<i>GF vs. GR</i>	<i>GE vs. GFR</i>
<i>Características PSD HRV</i>				
$P_p$	0.12	0.31	0.04	0.47
$f_p$	0.69	0.38	0.48	0.46
<i>Características PSD FLW</i>				
$P_p$	0.16	0.17	0.08	0.17
$f_p$	<0.0001	0.73	0.05	<0.0001
$R_{DB/T}$	<0.0001	0.5	0.01	<0.0001
<i>Características MSC</i>				
$f_p$	0.02	0.09	0.05	0.34
$f_c$	0.004	0.91	0.1	0.02
$R_{VLF/T}$	0.64	0.13	0.08	0.72
$R_{HF/T}$	0.91	0.04	0.05	0.04

### 6.3.3 Comparación de los métodos de clasificación

Para cada método de clasificación propuesto (S-Class y F-Class), y para cada una de las diferentes señales espectrales se calcularon las curvas ROC (*receiver operating curve*) y el área bajo estas curva (AUC), como índices para la selección del mejor clasificador. Las curvas ROC de las clasificaciones realizadas con el método S-Class obtuvieron valores de AUC superiores a los obtenidos por los clasificadores que usaron las características extraídas y el SFFS (F-Class).

Las AUC obtenidas a partir de los clasificadores de HRV, para S-Class y F-Class, son las que presentan los menores valores de área siendo los clasificadores que me-

nos discriminan entre los pacientes. Las S-Class considerando FLW y MSC presentan mayores valores de AUC, comparando con los valores obtenidos con F-Class y considerando las mismas señales. La Figura 6.3 presenta las curvas ROC y las AUC al comparar las clasificaciones entre los dos métodos propuestos.



**Figura 6.3** Curva ROC comparando los clasificadores S-Class y F-Class.

## 6.4 *Discusión y conclusiones*

En este estudio se ha realizado la clasificación de los pacientes en procesos de destete y desconexión de la ventilación mecánica usando las componentes espectrales de HRV, del flujo respiratorio y su coherencia espectral. En la práctica clínica es muy importante la distinción entre los pacientes que superan exitosamente el ensayo de respiración espontánea y aquellos que superando el test tienen que ser reintubados por no poder mantener la respiración espontánea. Para esto se estudiaron 2 métodos

de clasificación, aplicando el PCA a las señales espectrales (S-Class) y la selección de las características (SFFS) extraídas de estas señales espectrales (F-Class).

Se encontró que el método S-Class es más adecuado para la clasificación de los diferentes grupos de pacientes en proceso de extubación, particularmente usando la MSC. Este tipo de clasificadores presentan un buen balance entre sensibilidad y especificidad, y un alto valor de precisión, del 92% al clasificar los pacientes de GE vs. GF, 86% al clasificar GE vs. GR, y 83% clasificando GE vs. GFR (ver Table6.5).

El grupo de pacientes reintubados es el más complejo para el análisis y clasificación, debido a que su respuesta inicial a la prueba de respiración espontánea es similar a la de los pacientes éxito, pero antes de 48h, la evolución del patrón respiratorio es más comparable a la de los pacientes del grupo GF. Sin embargo con este nuevo método propuesto se consiguió un índice de clasificación superior al 80% con valores de sensibilidad y especificidad también superiores a este valor.

Aplicando el método de S-Class en la MSC para la clasificación de los pacientes GF vs. GR el resultado de precisión obtenido es inferior al 70%, mientras que al usar el mismo método en el espectro de la señal de FLW la precisión es del 79%. Estos valores de clasificación sugieren que el comportamiento del flujo respiratorio entre los pacientes fracasos y reintubados durante la prueba de tubo en T presenta diferencias, por esta razón los índices de clasificación son altos. Por otra parte, los valores bajos de los índices de clasificación al aplicar el mismo método a la MSC sugiere que el comportamiento de la interacción cardiorespiratorio de los pacientes de los grupos GF y GR es similar.

Aplicando el método de F-Class se puede observar que el  $f_p$  de la FLW y de la MSC son los parámetros más seleccionados por el SFFS para la clasificación, al igual que las relaciones de potencia en la MSC. La mejor clasificación con este método

se obtuvo comparando los pacientes GE vs. GF, usando los parámetros extraídos de FLW, con una precisión del 74%. Este valor de clasificación es visiblemente inferior al obtenido con la misma señal aplicando el método de S-Class ( $Acc=88\%$ ).

En conjunto, se observa que el método de S-Class es mejor que el método F-Class, valorado en función de las precisiones de los clasificadores y de las curvas ROC obtenidas (Figura 6.3). Esto podría estar relacionado con la reducción de la dimensionalidad de las señales espectrales comparado con la selección de características, siendo posible que el PCA aplicado directamente a las señales espectrales captura más información que la extracción y selección de características.

Desde la perspectiva de la clínica, recientes estudios demuestran que la proporción de pacientes desconectados del ventilador mecánico al primer intento va aumentando, mientras que el porcentaje de sujetos que tienen que ser reintubados se mantiene constante [118]. El porcentaje de pacientes que necesitan ser reintubados antes de las 48h, después de haber superado exitosamente el ensayo de destete, está en el rango del 6% al 25% para diferentes poblaciones. Este tipo de pacientes tienden a requerir ventilación mecánica por periodos de tiempo más largos, deben permanecer en cuidados intensivos, y aumentan sus índices de mortalidad [117].

En nuestros estudios previos, se propuso la caracterización del patrón respiratorio en base al análisis estadístico de las series temporales extraídas de las señales cardíacas y respiratorias [96, 123, 136]. En general, se obtuvieron buenos resultados clasificando los pacientes del GE y GF, pero el mayor desafío continua siendo la clasificación de los pacientes reintubados.

El avance del método propuesto en este capítulo, aplicando el PCA análisis a las señales espectrales, permite una mejora en la clasificación de los diferentes grupos de pacientes, especialmente de aquellos que requieren ser reintubados. Además, el uso

de la MSC, y no el estudio por separado de la HRV y FLW, permite un considerable incremento en la información aportada al clasificador, especialmente para distinguir entre los pacientes de los GE y GR. Sin embargo, características adicionales y la información clínica sobre los pacientes debe ser considerada antes del ensayo de destete para incrementar el poder de discriminación entre los grupos.

# Capítulo 7

## Recurrence Plot

### 7.1 Introducción

En 1987 Eckmann introdujo una técnica denominada *recurrence plot* (RP) como herramienta gráfica para la visualización de la dinámica de diferentes sistemas a lo largo del tiempo [137]. Esta técnica permite el análisis no lineal de la dinámica de los parámetros extraídos de procesos físico, y a diferencia de otras técnicas no lineales como Lyapunov, fractales, o Poincare, RP puede trabajar con datos de menor duración y con series no estacionarias a lo largo del tiempo [116, 138]. Además, mediante las técnicas de *cross recurrence plot* (CRP) y *joint recurrence plot* (JRP) se pueden realizar estudios de las interacciones entre 2 parámetros [139]. En los últimos años RP ha recibido un amplio interés, y ha sido aplicada en el estudio de señales fisiológicas tales como: variabilidad del ritmo cardíaco, respiración, presión sanguínea, señales cerebrales, etc. [140–143].

Los patrones de comportamiento de las señales cardíacas y respiratorias han sido ampliamente estudiados mediante la aplicación de técnicas lineales en el dominio tem-

poral y frecuencial [10, 45]. Sin embargo, los seres vivos debido a su complejidad y las múltiples interacciones entre los diferentes sistemas, presentan señales fisiológicas que pueden describir comportamientos no lineales, estocásticos y con un alto componente de ruido [125, 144–146]. Casaseca *et al.* concluye en sus estudios sobre el patrón respiratorio que las técnicas lineales podrían ser insuficientes y realiza una propuesta del estudio no lineal de las señales respiratorias aplicando diferentes técnicas [116, 147]. De igual manera, Ding *et al.* en su trabajo [138] hace referencia a la necesidad del estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante técnicas no lineales.

En este capítulo se propone la aplicación de RP como técnica para el estudio no lineal del comportamiento de la variabilidad del ritmo cardíaco y de los patrones respiratorios en pacientes en proceso de extubación (base de datos WEANDB), y su interacción mediante CRP y JRP. Con el fin de cuantificar la información aportada por los parámetros extraídos se realizará un análisis estadístico de las diferencias entre los grupos de pacientes de la base de datos. Finalmente, para valorar la capacidad de los parámetros para la discriminación de los pacientes en sus respectivos grupos, se propone el cálculo del valor predictivo univariante para cada parámetro aplicando el cálculo de las curvas ROC, y una clasificación multivariante basada en máquinas de soporte vectorial (SVM).

## 7.2 Recurrence plot

### 7.2.1 Definición de recurrencia

La técnica de RP está basada en el cálculo de la matriz de recurrencia ( $RM$ ) definida por:

$$\mathbf{RM}_{i,j} = \begin{cases} 1 : \vec{x}_i \approx \vec{x}_j \\ 0 : \vec{x}_i \not\approx \vec{x}_j \end{cases} \quad i, j = 1, \dots, N, \quad (7.1)$$

siendo  $N$  el número de estados registrados de una serie de datos. Por definición  $RM$  es una matriz binaria y cuadrada de dimensiones  $N \times N$ , donde se describe la similitud o recurrencia entre los estados  $i$  y  $j$ .

Las señales discretas en el tiempo deben ser reconstruidas en su espacio de fase para determinar un subconjunto de muestras que contengan la dinámica del sistema. Dada la señal discreta  $u_i = u(i\Delta t)$ , donde  $i$  varía de  $i = 1, \dots, N$ , siendo  $N$  el número de datos o muestras registradas, y  $\Delta t$  el periodo de muestreo, la serie de datos es reconstruida aplicando la técnica de retardo en el tiempo [148, 149], de acuerdo con:

$$\hat{\vec{x}}_i = \sum_{j=1}^m u_{i+(j-1)\tau} \vec{e}_j \quad (7.2)$$

donde  $m$  es el *embedding dimension*,  $\tau$  es el tiempo de retardo, y  $\vec{e}_j$  el vector unitario de direccionamiento de la señal.

La proximidad entre los estados de las series reconstruidas es calculado por medio de la norma de la distancia euclidiana. De esta manera, la matriz de distancias ( $DM$ ) queda definida por:

$$\mathbf{DM}_{i,j} = \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\| \quad i, j = 1, \dots, N_R \quad (7.3)$$

siendo  $N_R = N - \tau(m - 1)$ . La  $DM$ , al igual que  $RM$ , es una matriz cuadrada y simétrica respecto a la diagonal principal. Los valores de la diagonal principal representan las distancias de un estado respecto a sí mismo, por lo que su valor es 0.

La similitud entre dos estados está definida por el valor de error o distancia  $\varepsilon$ . De esta manera la  $RM$  se define en función de la  $DM$ , asignando un valor 1 si la

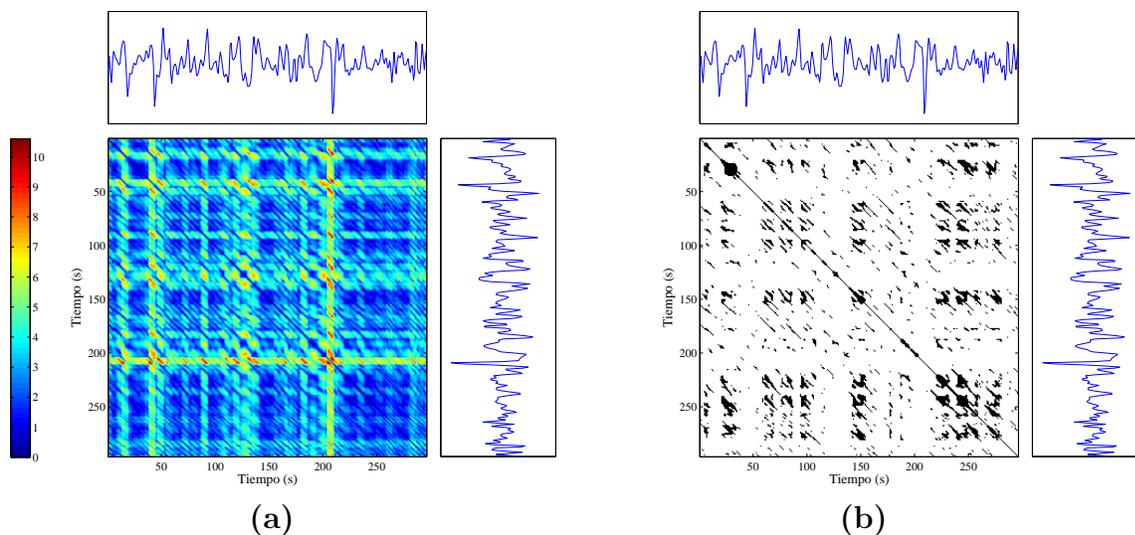
distancia euclidiana es inferior al valor umbral  $\varepsilon$ , o 0 en el caso contrario. Finalmente, la  $RM$  está expresada por:

$$\mathbf{RM}_{i,j}(\varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|) \quad i, j = 1, \dots, N_R \quad (7.4)$$

siendo  $\Theta$  la función Heaviside  $\Theta(x) = 0$  si  $x < 0$  o  $\Theta(x) = 1$  en caso contrario.

La Figura 7.1a presenta a manera de ejemplo la matriz de distancias de la serie de datos correspondiente a la duración del ciclo respiratorio. La Figura 7.1b presenta la matriz  $RM$  binaria, asignando un punto negro a los valores 1 y un punto blanco a los valores 0.

la serie del parámetro correspondiente a la duración del ciclo respiratorio



**Figura 7.1** (a)  $DM$  y (b)  $RM$  calculadas de la serie de datos correspondiente a la duración del ciclo respiratorio, reconstruida en fase con  $m=6$  y  $\tau=1$ .

La correcta definición de una recurrencia dependerá de la selección del valor umbral  $\varepsilon$ . Valores pequeños de  $\varepsilon$  son más sensibles a los efectos del ruido, mientras que valores muy grandes presentan un alto índice de falsos positivos en la detección de la

recurrencia. Varios autores han definido diferentes criterios para seleccionar el valor óptimo de  $\varepsilon$  [150], sin embargo este valor depende en gran medida de la serie de datos con la que se este trabajando y del problema particular que se este tratando. En función de los valores de las distancias euclidianas obtenidas en la matriz de distancias  $DM$  se puede realizar una primera aproximación para la selección de un valor óptimo de  $\varepsilon$ . Este valor puede ser definido como una fracción del valor máximo ( $DM_{max}$ ) o del valor medio ( $DM_m$ ) de la matriz  $DM$ .

La literatura sugiere que el valor mínimo de  $\varepsilon$  debe ser superior a 5 veces la desviación estándar del ruido de la señal, pudiendo asumir que este ruido sigue una distribución gaussiana [139, 151]. Para la elección del valor máximo de  $\varepsilon$  se sugiere que este no sea superior al 10% de  $DM_{max}$  y que el porcentaje de recurrencia de toda la matriz sea inferior al 2% o 3% [139, 145, 150]. Otra consideración para la selección de  $\varepsilon$  es la longitud y el comportamiento líneas diagonales y verticales formadas por los puntos de recurrencia [152]. De acuerdo con los diferentes criterios, se sugiere que el valor óptimo de  $\varepsilon$  debe ser el mínimo valor que asegure que la recurrencia sea producida por el parámetro estudiado y no por el ruido [153].

La selección del valor de  $m$  y  $\tau$  se puede realizar por medio de diferentes técnicas como son: el algoritmo del vecino más cercano, la función de autocorrelación, o la función de información mutua, entre otros [139]. La longitud de la combinación  $m$  y  $\tau$  debe ser suficiente para contener los diferentes estados de la dinámica del sistema, pero se debe considerar que la influencia del ruido aumenta conforme aumenta la longitud de la ventana [146].

### 7.2.2 Cross recurrence plot

*Cross recurrence plot* (CRP), es una extensión de la técnica de RP que permite el análisis de dependencia entre dos series temporales que han sido simultáneamente reconstruidas en el mismo espacio de fase [139, 154–156]. Dadas las series temporales representadas por sus trayectorias  $\vec{x}_i$  y  $\vec{y}_j$  la matriz de recurrencia cruzada (*CRM*) queda definida por:

$$\mathbf{CRM}_{i,j}^{\vec{x},\vec{y}}(\varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|\vec{x}_i - \vec{y}_j\|) \quad i = 1, \dots, N_R, \quad j = 1, \dots, M_R \quad (7.5)$$

siendo  $N_R$  y  $M_R$  el número de estados considerados de  $\vec{x}_i$  e  $\vec{y}_i$ , respectivamente.

Para una correcta aplicación de esta técnica es importante que las dos señales representen el mismo proceso y sean comparables. En consecuencia, se recomienda la normalización de las señales previo al cálculo de la *CRM*. Esta normalización se puede realizar respecto al valor medio y la desviación estándar de cada una de las series [156].

### 7.2.3 Joint recurrence plot

*Joint recurrence plot* (JRP) es una técnica que también permite el estudio de la interacción entre 2 series temporales. La matriz de recurrencia conjunta *JRM* se calcula a partir de las *RM* de cada señal buscándose los estados donde ambas señales presentan recurrencia de forma simultánea [139]. El análisis de recurrencia de cada serie de datos es realizado en su propio espacio de fase, permitiendo la comparación de parámetros con diferente escala, unidades, o definición física. La *JRM* está definida por:

$$\mathbf{JRM}_{i,j}^{\vec{x},\vec{y}}(\varepsilon^{\vec{x}},\varepsilon^{\vec{y}}) = \Theta(\varepsilon^{\vec{x}} - \|\vec{x}_i - \vec{x}_j\|) \Theta(\varepsilon^{\vec{y}} - \|\vec{y}_i - \vec{y}_j\|) \quad i, j = 1, \dots, N_R. \quad (7.6)$$

CRP es una técnica más apropiada para el estudio de un mismo sistema que ha sido afectado por diferente procesos, mientras que JRP es más óptimo para el estudio de la interacción de dos sistemas que se regulan entre ellos.

#### 7.2.4 Análisis de cuantificación de recurrencia (RQA)

En las matrices de recurrencia se pueden formar estructuras diagonales y verticales formadas por sucesivos puntos de recurrencia [157]. Estas estructuras describen la complejidad del sistema y su dinámica a lo largo del tiempo.

El análisis de cuantificación de recurrencia (RQA) permite la caracterización de las señales por medio de la cuantificación de la densidad dada por los puntos de recurrencia, las líneas diagonales paralelas a la diagonal principal, y las líneas verticales presentes en las matrices de recurrencia [139, 144].

La primera medida a considerar es la tasa de recurrencia (*REC*). Esta medida calcula la densidad de puntos donde se han producido recurrencias respecto a la totalidad de la matriz, y está definida por:

$$REC = \frac{1}{(N_R)^2} \sum_{i,j=1}^{N_R} \mathbf{RM}_{i,j}(\varepsilon). \quad (7.7)$$

La recurrencia proporciona una medida de la periodicidad de una serie de datos. Sistemas con procesos periódicos presentan valores de *REC* mayores que sistemas con procesos no periódicos.

### 7.2.4.1 Medidas basadas en las líneas diagonales

Las  $RM$  presentan estructuras diagonales paralelas a la diagonal principal cuando a lo largo del tiempo se repitan los mismos patrones o eventos. La variable  $l$  representa el valor de longitud de estas estructuras. El análisis basado en las líneas diagonales se realizará en función del histograma ( $P(l)$ ) definido por:

$$P(l) = \sum_{i,j=1}^{N_R} (1 - \mathbf{RM}_{i-1,j-1}) (1 - \mathbf{RM}_{i+l,j+l}) \prod_{k=0}^{l-1} (1 - \mathbf{RM}_{i+k,j+k}). \quad (7.8)$$

Basado en el histograma de las estructuras diagonales se puede cuantificar el determinismo ( $DET$ ). Procesos caóticos o estocásticos forman estructuras pequeñas, mientras que procesos deterministas generan líneas diagonales de mayor longitud. Para el cálculo del ( $DET$ ) se debe considerar un valor umbral del valor mínimo de la longitud  $l$  de las estructuras diagonales. La selección de un valor umbral  $l_{min}$  excluye las líneas diagonales formadas por la aleatoriedad, mientras que valores muy altos de  $l_{min}$  excluirán estructuras producidas por la recurrencia, y disminuirán la fiabilidad de la medida del  $DET$ . Este parámetro está definido en función del histograma de acuerdo a:

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} lP(l)}{\sum_{l=1}^{N_R} lP(l)}. \quad (7.9)$$

El valor medio de la longitud de las estructuras diagonales ( $L$ ), es otra medida de RQA, y se interpreta como el tiempo durante el cual se puede predecir el comportamiento de la señal, y está definido por:

$$L = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} lP(l)}{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} P(l)}. \quad (7.10)$$

Señales que divergen rápidamente en el tiempo generan estructuras diagonales de menor tamaño. La medida de divergencia está definida por el inverso de la longitud de la máxima línea diagonal y define el número total de las líneas diagonales superiores al valor umbral  $l_{min}$ . El valor de la máxima diagonal está definido por  $L_{max} = \text{máx}(\{l_i\}_{i=1}^{N_l})$ , donde  $N_l = \sum_{l \geq l_{min}} P(l)$ .

En base a las estructuras diagonales también se puede estimar la entropía de Shannon ( $ENTR$ ) de los parámetros objeto de estudio [158]. La entropía también será calculada en función del histograma de las líneas diagonales, y está definida por:

$$ENTR = - \sum_{l=l_{min}}^{N_R} p(l) \ln p(l) \quad (7.11)$$

donde  $p(l) = P(l)/N_l$  corresponde a la probabilidad de que ocurra una diagonal de longitud  $l$ .

La probabilidad de formación de estructuras diagonales decrece exponencialmente en función de la longitud de las estructuras, mientras mayor longitud tengan la estructura menor es la probabilidad de que ocurra. En procesos estocásticos la probabilidad de ocurrencia de diagonales de mayor longitud es casi nula mientras que en señales deterministas la longitud de las diagonales aumenta. Por tanto, el valor de entropía en señales estocásticas es menor que en señales deterministas [139].

El ratio entre las medidas  $REC$  y  $DET$  es una medida de la estacionaridad, y es especialmente útil para la detección de transiciones entre los diferentes estados de un sistema. Su calculo está dado por:

$$RATIO = (N_R)^2 \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} lP(l)}{(\sum_{l=1}^{N_R} lP(l))^2}. \quad (7.12)$$

Los valores  $REC$ ,  $DET$ , y  $L$  pueden ser calculados considerando todas las estruc-

turas diagonales formadas en la matriz de recurrencia, o pueden ser calculadas por separado para cada una de las líneas diagonales paralelas a la diagonal principal. Los parámetros RQA para cada diagonal estarán definidos en función de los tiempos de retardo  $\tau$  respecto a la diagonal principal. Se consideran valores de  $\tau > 0$  para las diagonales superiores a la diagonal principal, valores de  $\tau < 0$  para las diagonales por debajo de la diagonal principal, y  $\tau = 0$  para la diagonal principal [139, 155]. La función de densidad de recurrencia  $REC(\tau)$  se puede considerar como una generalización de la función de autocorrelación de series temporales reconstruidas en el espacio de estado de fase.  $REC(\tau)$  muestra la similitud de los diferentes estados para un tiempo de retardo  $\tau$ , y está definida por:

$$REC(\tau) = \frac{1}{N_R - \tau} \sum_{l=1}^{N_R - \tau} lP_\tau(l). \quad (7.13)$$

A partir de las ecuaciones 7.9 y 7.10 las funciones  $DET(\tau)$  y  $L(\tau)$  calculadas en una diagonal quedan definidas por:

$$DET(\tau) = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R - \tau} lP_\tau(l)}{\sum_{l=1}^{N_R - \tau} lP_\tau(l)} \quad (7.14)$$

$$L(\tau) = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R - \tau} lP_\tau(l)}{\sum_{l=l_{min}}^{N_R - \tau} P_\tau(l)}. \quad (7.15)$$

#### 7.2.4.2 Medidas basadas en las líneas verticales

Adicionalmente a los cálculos de recurrencia y de las estructuras diagonales, las  $RM$  también pueden ser caracterizadas por la formación de las estructuras verticales. La cuantificación de estas estructuras también se realiza en base al histograma de su longitud ( $P(v)$ ) y estará definida por:

$$P(v) = \sum_{i,j=1}^{N_R} (1 - \mathbf{RM}_{i,j}) (1 - \mathbf{RM}_{i,j+v}) \prod_{k=0}^{v-1} (1 - \mathbf{RM}_{i,j+k}). \quad (7.16)$$

La laminaridad ( $LAM$ ), se calcula de forma análoga al determinismo en las estructuras diagonales.  $LAM$  cuantifica la ocurrencia de estados de laminaridad en los sistemas, y su valor disminuirá por la aparición de puntos aislados de recurrencia. Al igual que en las estructuras diagonales, es necesario un valor umbral de longitud  $v_{min}$  que disminuya el efecto de las estructuras verticales formadas por la aleatoriedad.

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{min}}^{N_R} vP(v)}{\sum_{v=1}^{N_R} vP(v)}. \quad (7.17)$$

El tiempo de captura  $TT$ , mide el valor medio de la longitud de las líneas verticales.  $TT$  es la medida del tiempo de captura durante el cual un estado se mantiene sin cambiar o presenta cambios mínimos.

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^{N_R} vP(v)}{\sum_{v=v_{min}}^{N_R} P(v)}. \quad (7.18)$$

La máxima longitud de las estructuras verticales  $V_{max} = \max(\{v_l\}_{l=1}^{N_v})$  se calcula en función de  $N_v$  definido como el número absoluto de líneas verticales.

### 7.3 Aplicación clínica: WEANDB

Aplicando las técnicas de *recurrence plot*, se propone un análisis no lineal de las series temporales extraídas de las señales cardíaca y respiratoria de pacientes en proceso de extubación. Para esto, se consideraron un total de 116 pacientes de la base de datos WEANDB (ver Sección 2.4.2), clasificado de acuerdo con la prueba de tubo en T en:

70 pacientes del grupo éxito (GE), 31 pacientes del grupo fracaso (GF), y 15 pacientes del grupo reintubados (GR).

A partir de las señales ECG se extrajeron los intervalos RR y la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) mediante la aplicación de técnicas basadas en wavelet [68]. Las series temporales de la respiración se obtuvieron a partir de la señal de flujo respiratorio, y se consideraron para el estudio las series temporales formadas por el tiempo de inspiración ( $T_I$ ) y el tiempo total del ciclo respiratorio ( $T_{Tot}$ ). Las series temporales fueron remuestreadas a la frecuencia de 1Hz, fueron filtradas, y se eliminó la tendencia lineal.

En este estudio se propone el análisis de las matrices de recurrencia considerando las señales de HRV,  $T_I$ , y  $T_{Tot}$ . Las técnicas de CRP y JRP se aplicaron entre las señales de HRV- $T_I$ , y HRV- $T_{Tot}$ . La caracterización de las matrices de recurrencia se realizó mediante la extracción de los parámetros RQA. Aplicando un análisis del valor predictivo univariante de los parámetros RQA se caracterizó el comportamiento de los diferentes grupos. Finalmente, en base a todos los parámetros RQA, se realizó una clasificación multivariante de los pacientes aplicando clasificadores basados en la técnica de máquinas de soporte vectorial (SVM).

Los análisis predictivos univariante y multivariante se realizaron considerando las comparaciones entre los siguientes grupos de pacientes:

- Éxito versus fracaso (GE vs. GF)
- Éxito versus reintubado (GE vs. GR)
- Éxito versus fracaso y reintubado (GE vs. GFR)

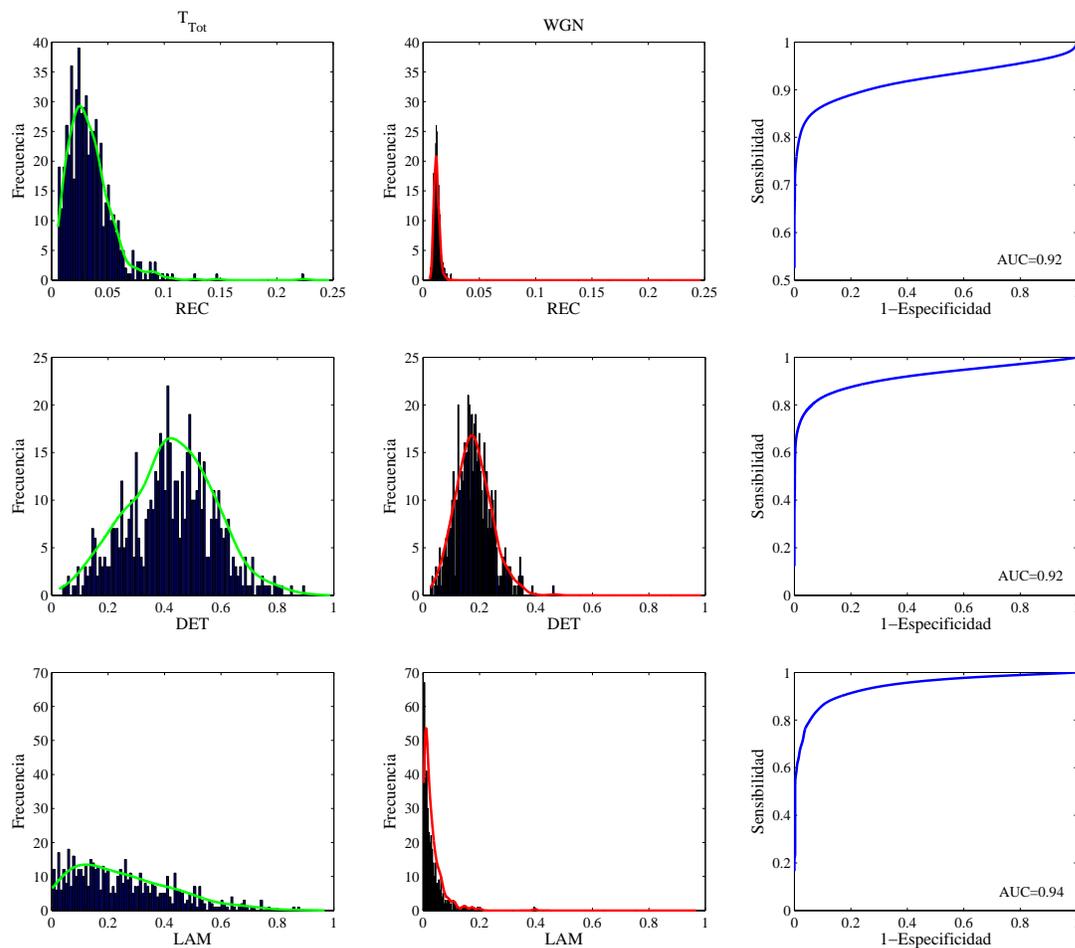
Se consideró la combinación de los paciente fracaso y reintubados como un solo grupo debido a que antes de 48 h, después de la prueba de tubo en T, los pacientes del

GR debían ser reintubados y reconectados al ventilador mecánico, convirtiéndose en pacientes fracaso.

### 7.3.1 Selección de $\varepsilon$

La selección del rango óptimo de  $\varepsilon$  se realizó en base del análisis del comportamiento de las curvas ROC calculadas mediante la comparación de las series de datos y el ruido, según lo propuesto por Schinkel *et al.* en su trabajo [152]. Los 116 pacientes fueron considerados un solo grupo y sus series temporales se dividieron en tramos de 5 minutos de duración. En cada tramo de señal se calcularon las matrices de recurrencia y los parámetros *REC*, *DET*, y *LAM*. Cada uno de estos valores fueron ajustados a una a funciones de distribución de probabilidad (PDF).

Ruido blanco gaussiano (WGN) fue considerado como ruido observacional, y se simuló el mismo número de tramos de WGN y de igual duración que los obtenidos de las señales de estudio. Sobre estas señales también fueron calculadas las matrices de recurrencia, los parámetros RQA y se ajustaron estos parámetros a la una distribución de probabilidad. Las matrices de recurrencia de las series temporales y del WGN fueron calculadas para valores de  $m = 6$  y  $\tau = 1$ , debido a que estos valores proveen una longitud razonable para caracterizar la dinámica del sistema [146]. Manteniendo constante los valores de  $m = 6$  y  $\tau = 1$ , se incrementaron los valores de  $\varepsilon$  en el rango 1% al 100% de la distancia máxima de la matriz de distancias ( $DM_m$ ). Para cada uno de estos valores de  $\varepsilon$  fueron calculadas las RM, CRM, y JRM, los parámetros RQA, y sus distribuciones de probabilidad. A manera de ejemplo, la Figura 7.2 se presenta la gráfica de las distribuciones de probabilidad de los parámetros RQA extraídos de  $T_{Tot}$  y de WGN para un valor de  $\varepsilon$  igual al 25% de  $DM_m$ .



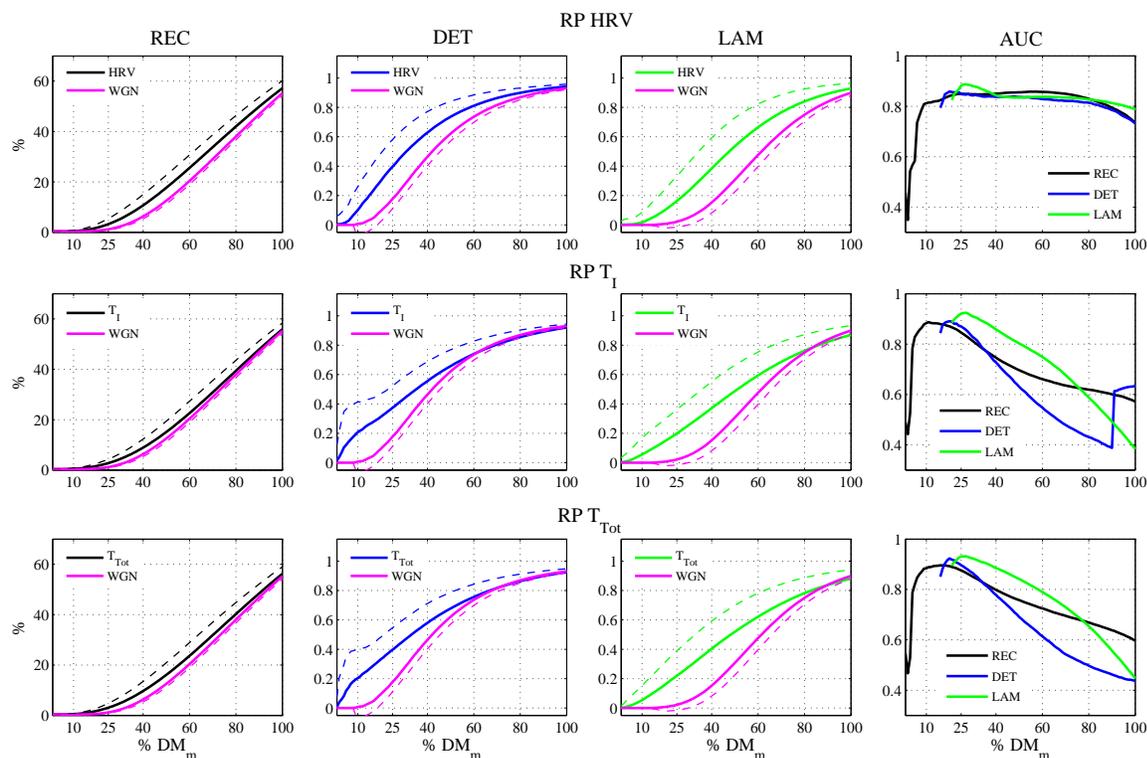
**Figura 7.2** Gráficas del ajuste de la distribución de probabilidad de los parámetros RQA calculados de la serie temporal  $T_{Tot}$  y del WGN, y la gráfica de la curva ROC comparativa de estas dos series de datos. La RM fueron calculadas para  $m = 6$ ,  $\tau = 1$ , y  $\varepsilon$  igual al 25% de  $DM_m$ .

Para cada valor de  $\varepsilon$  se calcularon las curva ROC entre las funciones de distribución de probabilidad de las series de datos y las señales de ruido blanco, y el área bajo la curva ROC (AUC). Este valor de AUC permite la cuantificación de la diferencia entre las señales y el ruido. Analizando el comportamiento de las curvas AUC respecto a los porcentajes de  $DM_m$  se puede determinar el rango óptimo de trabajo donde se considera que la recurrencia se produce por el comportamiento de la señal y no por

el ruido. Con el fin de comprobar que las curvas ROC y el AUC no cambian su comportamiento en función de los valores de  $m$  y  $\tau$ , se realizó el mismo proceso de cálculo para las señales sin ser reconstruidas  $m=1$  y  $\tau=1$ , y para  $m=3$  y  $\tau=3$ . El comportamiento de las curvas ROC y los valores de AUC, para los diferentes valores de  $m$  y  $\tau$  es similar, pudiendo considerarse que su comportamiento es independiente de los valores de  $m$  y  $\tau$  [159].

Para el cálculo de los parámetros  $DET$  y  $LAM$  se establecieron los valores mínimos de  $l_{min} = 5$  y  $v_{min} = 5$ , respectivamente. De esta manera se excluyen las estructuras que pueden estar formadas por la aleatoriedad. Para valores muy bajos de  $\varepsilon$  las estructuras diagonales y verticales son inferiores a los valores mínimos, por lo que los valores de  $DET$  y  $LAM$  son cero para todos los pacientes y por tanto no es posible el ajuste de las PDF y el cálculo de las curvas ROC. Las Figuras 7.3, 7.4, y 7.5 presentan los valores medios y las desviaciones estándar, de los parámetros  $REC$ ,  $DET$ , y  $LAM$  para HRV,  $T_{Tot}$ ,  $T_{Tot}$  y para la señal de ruido blanco, y la curva de AUC respecto a los porcentajes de  $DM_m$ .

En la Figura 7.3 se puede observar que el comportamiento de los valores de AUC de los parámetros extraídos de las  $RM$  de HRV,  $T_I$ , y  $T_{Tot}$  son similares, presentando el valor máximo de  $REC$  para  $\varepsilon = 10\%DM_m$ , mientras que los máximos del AUC de  $DET$  y  $LAM$  se encuentran alrededor de  $\varepsilon = 25\%DM_m$ . También se puede observar que en el valor AUC calculado a partir del  $DET$  y  $LAM$  de las series respiratorias  $T_I$  y  $T_{Tot}$  decrece rápidamente con el aumento del porcentaje de  $DM_m$ , para valores por encima del 30%.



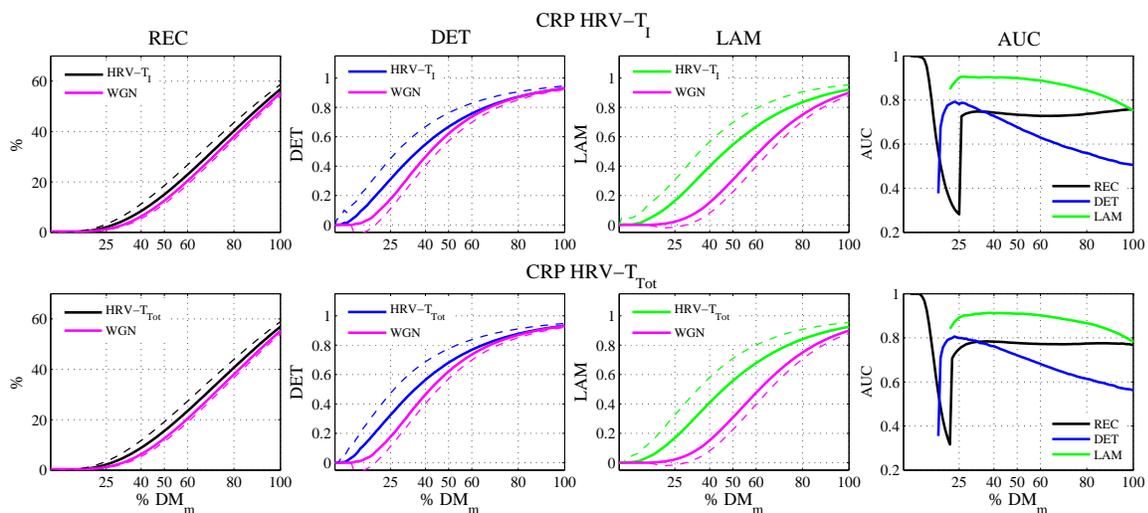
**Figura 7.3** Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros RQA calculados en las  $RM$  de HRV,  $T_{Tot}$ ,  $T_I$  y WGN en función de los porcentajes de  $DM_m$ .

La Tabla 7.1 presenta los valores medios y las desviaciones estándar de  $REC$ ,  $DET$  y  $LAM$ , calculadas en las  $RM$ , para  $\varepsilon = 10\%DM_m$  y  $\varepsilon = 25\%DM_m$ . En base a la Figura 7.3 y a los valores presentados en la Tabla 7.1, se estableció el valor óptimo de  $\varepsilon = 25\%DM_m$ , para el cálculo de las  $RM$ . Este valor de  $\varepsilon$  es el más próximo a los máximos de  $DET$  y  $LAM$ , y los valores AUC de  $REC$  son superiores a 0.85.

**Tabla 7.1** Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros RQA y del área bajo la curva ROC (AUC) calculados en las *RM*, para HRV,  $T_{Tot}$ ,  $T_I$  y la señal de ruido blanco (WGN) considerando el valor óptimo de  $\varepsilon$

% $DM_m$	<i>REC</i>			<i>DET</i>			<i>LAM</i>		
	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>
<i>Variabilidad del ritmo cardíaco (HRV)</i>									
10%	0.47 $\pm$ 0.23	0.34 $\pm$ 0.01	0.81	0.10 $\pm$ 0.16	0.01 $\pm$ 0.07	–	0.02 $\pm$ 0.07	0	–
25%	3.24 $\pm$ 2.22	1.21 $\pm$ 0.25	0.85	0.40 $\pm$ 0.18	0.18 $\pm$ 0.07	0.85	0.16 $\pm$ 0.17	0.02 $\pm$ 0.04	0.88
<i>Tiempo de Inspiración (<math>T_I</math>)</i>									
10%	0.52 $\pm$ 0.25	0.34 $\pm$ 0.01	0.88	0.21 $\pm$ 0.20	0.01 $\pm$ 0.07	–	0.06 $\pm$ 0.11	0	–
25%	2.77 $\pm$ 1.56	1.21 $\pm$ 0.25	0.85	0.37 $\pm$ 0.15	0.18 $\pm$ 0.07	0.87	0.20 $\pm$ 0.16	0.02 $\pm$ 0.04	0.92
<i>Tiempo Total (<math>T_{Tot}</math>)</i>									
10%	0.53 $\pm$ 0.21	0.34 $\pm$ 0.01	0.88	0.20 $\pm$ 0.19	0.01 $\pm$ 0.07	–	0.05 $\pm$ 0.10	0	–
25%	3.07 $\pm$ 1.73	1.21 $\pm$ 0.25	0.88	0.40 $\pm$ 0.18	0.18 $\pm$ 0.07	0.90	0.22 $\pm$ 0.17	0.02 $\pm$ 0.04	0.93

La Figura 7.4 presenta las gráficas de los parámetros RQA y valores AUC para las matrices de *CRM* entre las series de HRV- $T_I$ , HRV- $T_{Tot}$  y la señal de WGN. Se observa que los valores de AUC para *DET* y *LAM*, alcanzan su punto máximo en la curva AUC en valores de  $\varepsilon$  próximos al 25% de  $DM_m$ , sin embargo en este valor también se presenta el mínimo de la curva AUC para *REC*. Para porcentajes de  $DM_m$  próximos a cero se tienen AUC para la recurrencia cercanas a 1, con valores medios de *REC* del WGN superiores a los obtenidos en las señales. Este valor de *REC* superior en la señal de WGN comparado con las serie de datos sugiere que las recurrencias son producto de la aleatoriedad, por tanto todo valor anterior al punto de inflexión del AUC de *REC* no puede ser considerado para el estudio.



**Figura 7.4** Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros RQA calculados en las *CRM* de  $HRV-T_I$ ,  $HRV-T_{Tot}$  y WGN en función de los porcentajes de  $DM_m$ .

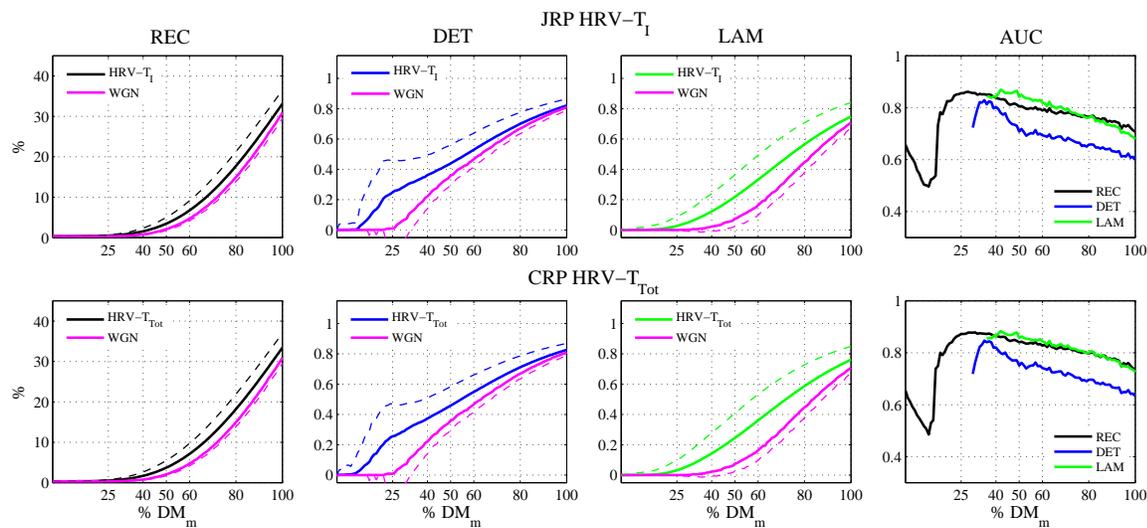
Los valores de AUC para *DET* y *LAM* para el 25% y 50%  $DM_m$  son similares, sin embargo para el 25% la recurrencia de las señales es muy próxima al ruido, por lo que no se puede asegurar que las estructuras diagonales y verticales sean propias de las señales y no del ruido. Para el cálculo de las *CRM* se seleccionó  $\varepsilon = 50\%DM_m$ . En la Tabla 7.2 se presentan los valores de los parámetros RQA calculados en las *CRM*.

**Tabla 7.2** Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros RQA y del área bajo la curva ROC (AUC) calculados en las *CRM*, para HRV,  $T_{Tot}$ ,  $T_I$  y la señal de ruido blanco (WGN) considerando el valor óptimo de  $\varepsilon$

% $DM_m$	<i>REC</i>			<i>DET</i>			<i>LAM</i>		
	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>
<i>HRV-T<sub>I</sub></i>									
25%	2.05 $\pm$ 1.18	1.21 $\pm$ 0.25	0.28	0.31 $\pm$ 0.14	0.18 $\pm$ 0.07	0.78	0.16 $\pm$ 0.14	0.02 $\pm$ 0.04	0.90
50%	15.03 $\pm$ 3.53	12.57 $\pm$ 1.24	0.73	0.67 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.05	0.68	0.55 $\pm$ 0.15	0.31 $\pm$ 0.08	0.90
<i>HRV-T<sub>Tot</sub></i>									
25%	2.20 $\pm$ 1.30	1.21 $\pm$ 0.25	0.75	0.33 $\pm$ 0.15	0.18 $\pm$ 0.07	0.80	0.17 $\pm$ 0.16	0.02 $\pm$ 0.04	0.89
50%	15.54 $\pm$ 3.64	12.57 $\pm$ 1.24	0.78	0.68 $\pm$ 0.09	0.62 $\pm$ 0.05	0.72	0.56 $\pm$ 0.15	0.31 $\pm$ 0.08	0.91

El mismo estudio para las *RM* y *CRM* fue realizado para las *JRM*.

En la Figura 7.5 se observan los valores AUC calculados de las *JRM* entre las series de HRV- $T_I$ , HRV- $T_{Tot}$  y el ruido blanco. En esta gráfica se puede observar que el máximo valor de AUC para *REC* se presenta en el 25%, mientras que las estructuras diagonales y verticales con valores superiores al mínimo aparecen a partir del 30% aproximadamente. El comportamiento de las curvas AUC de *CRM* y *JRM* son similares, con la diferencia de que el punto de inflexión de la curva AUC de *REC* para *JRM* se produce alrededor del 10%.



**Figura 7.5** Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros RQA calculados en las *JRM* de  $HRV-T_I$ ,  $HRV-T_{Tot}$  y WGN en función de los porcentajes de  $DM_m$ .

La Tabla 7.3 presenta los valores de los parámetros RQA de las *JRM* calculadas para el 25% y 50% de  $DM_m$ . Para valores inferiores al 30% no se forman estructuras diagonales ni verticales, mientras que para el 50% los valores de AUC para *LAM* y *REC* superan el 0.8 y el AUC del *DET* es superior al 0.7. Para el cálculo de *JRM* se seleccionó el valor de  $\varepsilon = 50\%DM_m$ .

**Tabla 7.3** Media  $\pm$  desviación estándar de los parámetros RQA y del área bajo la curva ROC (AUC) calculados en las *JRM*, para HRV,  $T_{Tot}$ ,  $T_I$  y la señal de ruido blanco (WGN) considerando el valor óptimo de  $\varepsilon$

% $DM_m$	<i>REC</i>			<i>DET</i>			<i>LAM</i>		
	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>	<i>Serie</i>	<i>WGN</i>	<i>AUC</i>
<i>HRV-T<sub>I</sub></i>									
25%	0.48 $\pm$ 0.16	0.35 $\pm$ 0.01	0.86	0.25 $\pm$ 0.22	0.01 $\pm$ 0.06	–	0.03 $\pm$ 0.06	0	–
50%	3.44 $\pm$ 1.55	2.08 $\pm$ 0.32	0.80	0.44 $\pm$ 0.12	0.36 $\pm$ 0.06	0.71	0.22 $\pm$ 0.15	0.07 $\pm$ 0.05	0.84
<i>HRV-T<sub>Tot</sub></i>									
25%	0.51 $\pm$ 0.21	0.35 $\pm$ 0.01	0.87	0.26 $\pm$ 0.21	0.01 $\pm$ 0.06	–	0.03 $\pm$ 0.07	0	–
50%	3.72 $\pm$ 1.78	2.08 $\pm$ 0.32	0.84	0.46 $\pm$ 0.13	0.36 $\pm$ 0.06	0.75	0.24 $\pm$ 0.16	0.07 $\pm$ 0.05	0.86

### 7.3.2 Análisis de los parámetros RQA

Los valores óptimos de  $\varepsilon$  fueron seleccionados en:  $\varepsilon = 25\%DM_m$  en el caso de RP, y  $\varepsilon = 50\%DM_m$  para CRP y JRP, de acuerdo a lo calculado en la Sección 7.3.1.

Una vez seleccionados este valor óptimo de  $\varepsilon$  para cada técnica, se calcularon las matrices *RM*, *CRM*, *JRM* y los parámetros RQA de cada una de estas matrices. Estos cálculos se realizaron manteniendo constante el valor de  $\varepsilon$ , y variando los valores  $m$  y  $\tau$  en el rango de 1 a 6. La selección de la mejor combinación de  $m$  y  $\tau$  se realizó, para cada señal y para cada comparación entre grupos, analizando los parámetros RQA y su capacidad de clasificación.

Cada de los parámetro RQA extraído de las matrices de recurrencia fue estudiado en función del grupo al que pertenece. Aplicando el test no paramétrico U de Mann-Whitney se calcularon los  $p$ -valores entre los grupos. Adicionalmente, se calculo la curva ROC y el AUC para cada parámetro, como índice del valor predictivo univariante [160]. Las Tablas 7.4 y 7.5 presentan los valores medios, las desviaciones

estándar,  $p$ -valores, y los AUC de los parámetros RQA con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de trabajo. Estos parámetros fueron estimados sobre las señales de HRV,  $T_I$ , y  $T_{Tot}$  mediante la técnica de RP.

Comparando GE vs. GF, se encontraron diferencias en el comportamiento de las señales de  $T_I$  y  $T_{Tot}$ . Los pacientes del GE presentan estructuras diagonales de mayor longitud comparado con los pacientes del grupo GF, tal como se observa en los valores de  $DET$ ,  $RATIO$ , y  $L_{max}$  presentados en la Tabla 7.4. Las mayores diferencias entre los grupos se presentaron para valores de  $m = 6$  y  $\tau = 6$ .

**Tabla 7.4** Media  $\pm$  desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de RP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GF

	GE	GF	AUC	$p$ -valor
<i>Tiempo de inspiración (<math>T_I</math>), <math>m = 6</math>, <math>\tau = 6</math>.</i>				
$DET$	$0.0472 \pm 0.0493$	$0.0254 \pm 0.0454$	0.69	0.002
$RATIO$	$16.38 \pm 15.08$	$6.70 \pm 9.38$	0.72	0.0004
$L_{max}$	$22.69 \pm 21.68$	$15.87 \pm 20.51$	0.67	0.007
<i>Tiempo total (<math>T_{Tot}</math>), <math>m = 6</math>, <math>\tau = 6</math>.</i>				
$RR$	$0.432 \pm 0.353$	$0.384 \pm 0.266$	0.63	0.04
$DET$	$0.048 \pm 0.049$	$0.033 \pm 0.052$	0.66	0.02
$RATIO$	$15.34 \pm 14.10$	$10.23 \pm 16.55$	0.66	0.01
$L_{max}$	$24.09 \pm 21.98$	$18.90 \pm 23.73$	0.63	0.04
$V_{max}$	$8.07 \pm 9.19$	$6.71 \pm 4.61$	0.62	0.06

Al comparar los pacientes de los grupos GE y GR, las diferencias significativas se presentan en las señales de HRV y  $T_{Tot}$ . La mayor diferencia entre los dos grupos se obtiene por el  $DET$  de la serie  $T_{Tot}$  con un  $p = 0.009$ . En la Tabla 7.5 se pueden observar los valores obtenidos de los parámetros RQA y la comparación entre los GE

y GR. Al realizar la comparación entre los grupos GR vs. GFR no se encontraron diferencias entre los parámetros extraídos.

**Tabla 7.5** Media  $\pm$  desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de RP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GR

	GE	GR	AUC	<i>p</i> -valor
<i>Variabilidad del ritmo cardíaco (HRV), m = 5, <math>\tau = 1</math>.</i>				
<i>DET</i>	0.089 $\pm$ 0.093	0.149 $\pm$ 0.113	0.69	0.04
<i>RATIO</i>	43.97 $\pm$ 50.76	65.09 $\pm$ 49.30	0.68	0.05
<i>Tiempo total (<math>T_{Tot}</math>), m = 4, <math>\tau = 6</math>.</i>				
<i>DET</i>	0.020 $\pm$ 0.044	0.042 $\pm$ 0.038	0.72	0.009
<i>RATIO</i>	41.95 $\pm$ 94.11	98.37 $\pm$ 104.36	0.70	0.01
<i>L<sub>max</sub></i>	5.69 $\pm$ 5.76	8.4 $\pm$ 5.62	0.70	0.03
<i>LAM</i>	0.0069 $\pm$ 0.0223	0.012 $\pm$ 0.016	0.68	0.04

Al realizar el análisis de las señales, considerando la técnica de CRP, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de los grupos GE y GF. El determinismo y la estacionaridad de la interrelación de las señales, calculada a través del *DET* y *RATIO* respectivamente, presentan  $p < 0.04$ , con valores medios superiores para el GE comparado con el GF (Tabla 7.6).

**Tabla 7.6** Media  $\pm$  desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de CRP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GF

	<b>GE</b>	<b>GF</b>	<b>AUC</b>	<b><i>p</i>-valor</b>
<i>HRV-T<sub>I</sub></i> , $m = 6$ , $\tau = 5$ .				
<i>DET</i>	$0.147 \pm 0.106$	$0.124 \pm 0.146$	0.63	0.04
<i>RATIO</i>	$2.19 \pm 1.40$	$1.56 \pm 1.65$	0.67	0.008
<i>HRV-T<sub>Tot</sub></i> , $m = 4$ , $\tau = 6$ .				
<i>REC</i>	$11.40 \pm 1.96$	$10.94 \pm 2.64$	0.63	0.04
<i>DET</i>	$0.165 \pm 0.098$	$0.135 \pm 0.128$	0.63	0.04
<i>L</i>	$7.94 \pm 1.37$	$7.48 \pm 1.69$	0.63	0.04
<i>ENTR</i>	$1.97 \pm 0.45$	$1.71 \pm 0.54$	0.66	0.02
<i>RATIO</i>	$1.38 \pm 0.68$	$1.14 \pm 1.02$	0.65	0.02

Las Tablas 7.7 y 7.8 presentan los parámetros RQA con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de trabajo, considerando la técnica de JRP. La principales diferencias se presentan en los parámetros de *DET*, *RATIO*, y *L<sub>max</sub>* al comparar los GE vs. GF, y GE vs. GFR. Los valores medio de estos parámetros son superiores en los pacientes del grupo éxito.

**Tabla 7.7** Media  $\pm$  desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de JRP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GF

	GE	GF	AUC	<i>p</i> -valor
<i>HRV-T<sub>I</sub></i> , $m = 6$ , $\tau = 6$ .				
<i>DET</i>	0.153 $\pm$ 0.113	0.079 $\pm$ 0.113	0.72	0.0007
<i>RATIO</i>	94.45 $\pm$ 72.03	45.513 $\pm$ 65.065	0.74	0.0002
<i>L<sub>max</sub></i>	35.97 $\pm$ 29.91	2.48 $\pm$ 44.89	0.67	0.007
<i>HRV-T<sub>Tot</sub></i> , $m = 6$ , $\tau = 6$ .				
<i>DET</i>	0.155 $\pm$ 0.112	0.135 $\pm$ 0.135	0.70	0.002
<i>RATIO</i>	91.20 $\pm$ 74.16	50.078 $\pm$ 65.99	0.70	0.002
<i>L<sub>max</sub></i>	41.56 $\pm$ 34.81	32.03 $\pm$ 46.87	0.66	0.01

**Tabla 7.8** Media  $\pm$  desviación estándar y AUC de los parámetros RQA, calculadas en las matrices de JRP, que presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de pacientes GE y GFR

	GE	GFR	AUC	<i>p</i> -valor
<i>HRV-T<sub>I</sub></i> , $m = 6$ , $\tau = 4$ .				
<i>DET</i>	0.189 $\pm$ 0.138	0.146 $\pm$ 0.149	0.61	0.05
<i>L<sub>max</sub></i>	43.53 $\pm$ 31.93	39.30 $\pm$ 48.43	0.61	0.05
<i>HRV-T<sub>Tot</sub></i> , $m = 6$ , $\tau = 6$ .				
<i>DET</i>	0.155 $\pm$ 0.112	0.116 $\pm$ 0.132	0.64	0.02
<i>RATIO</i>	91.20 $\pm$ 74.16	61.02 $\pm$ 73.06	0.66	0.006
<i>L<sub>max</sub></i>	41.56 $\pm$ 34.81	37.35 $\pm$ 46.98	0.61	0.06

### 7.3.3 Clasificación SVM

La clasificación multivariante entre los grupos de pacientes objetos de estudio se realizó mediante la técnica de máquina de soporte vectorial, utilizando un kernel

radial gaussiano (Sección 4.4.3). Para el cálculo de las matrices de recurrencia se usaron valores de  $\varepsilon = 25\%DM_m$  para las *RM* y  $\varepsilon = 50\%DM_m$  para las *CRM* y *JRM*. Los valores  $m$  y  $\tau$  fueron analizados considerando el rango de 1 a 6.

Los valores de precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) fueron calculados aplicando el método de validación cruzada *leave-one-out*. Debido a que el número de muestras entre los grupos es desbalanceado, se aplicó el proceso de *random undersampling* para la selección de los pacientes del grupo de entrenamiento [135]. Con el fin de evitar cualquier desviación debido a la selección aleatoria de pacientes, el mismo proceso fue evaluado 50 veces para cada uno de los pacientes validación.

Considerando el método de *recurrence plot* las mejores clasificaciones se obtuvieron con la serie temporal  $T_{Tot}$  con Acc=76%. En la Tabla 7.9 se presentan los valores de clasificación de RP comparando los grupos GE vs. GF y GE vs. GFR. Se presentan los resultados para las combinaciones de los valores  $m$  y  $\tau$  con los mejores índices de clasificación. Al comparar los grupos GE y GR no se obtuvo ningún modelo que permita una correcta clasificación.

**Tabla 7.9** Precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) estimados en los parámetros RQA en las matrices de RP

		<b>m</b>	<b><math>\tau</math></b>	<b>Acc</b>	<b>Sn</b>	<b>Sp</b>
GE vs. GF	HRV	6	4	70%	67%	77%
	$T_I$	6	6	72%	70%	77%
	$TTot$	6	6	76%	79%	71%
GE vs. GFR	HRV	6	4	72%	71%	74%
	$TTot$	6	6	76%	79%	72%

En la Tabla 7.10 se presentan los índices de clasificación utilizando el método de CRP entre la HRV y los series respiratorias. El mejor resultado se obtuvo al comprar

los grupos GE y GF, con un  $\text{Acc}=70\%$  para  $\text{HRV-}T_I$ , sin embargo los valores de Sn y Sp son inferiores a los obtenidos con el método de RP.

**Tabla 7.10** Precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) estimados en los parámetros RQA en las matrices de CRP

		<b>m</b>	$\tau$	<b>Acc</b>	<b>Sn</b>	<b>Sp</b>
GE vs. GF	HRV- $T_I$	6	5	70%	73%	65%
	HRV- $T_{Tot}$	4	6	70%	64%	61%

Los mejores resultados se obtuvieron al emplear el método de JRP. Este método permite también la clasificación entre los grupos GE y GR con un  $\text{Acc}=85\%$  (Tabla 7.10).

**Tabla 7.11** Precisión (Acc), sensibilidad (Sn), y especificidad (Sp) estimados en los parámetros RQA en las matrices de JRP

		<b>m</b>	$\tau$	<b>Acc</b>	<b>Sn</b>	<b>Sp</b>
GE vs. GF	HRV- $T_I$	6	6	83%	87%	74%
	HRV- $T_{Tot}$	6	6	77%	81%	68%
GE vs. GR	HRV- $T_I$	6	4	85%	89%	67%
GE vs. GFR	HRV- $T_I$	6	4	78%	81%	74%
	HRV- $T_{Tot}$	6	6	74%	84%	60%

## 7.4 *Discusión y conclusiones*

En este capítulo se realiza el análisis no lineal del comportamiento cardiorespiratorio de pacientes en proceso de extubación, basado en la técnica de *recurrence plot*. Adicionalmente, al estudio individual de las señales de HRV,  $T_I$ ,  $T_{Tot}$ , se realizó el análisis de su interacción por medio de las técnicas de *cross recurrence plot* y *joint*

*recurrence plot*. Para el estudio se utilizó la base de datos WEANDB de pacientes en proceso de extubación.

Uno de los principales problemas para la aplicación de las técnicas de recurrencia es la selección del correcto valor del *embedding dimension* ( $\varepsilon$ ). Valores muy grandes de  $\varepsilon$  producen falsos positivos en la detección de recurrencias, mientras que valores muy pequeños no permiten la detección de verdaderos puntos de recurrencia. En este estudio se aplica el método basado en el análisis de las curvas ROC comparando el ruido observacional con las señales de estudio [152]. En base al comportamiento de la recurrencia, laminaridad y determinismo de las matrices se determinó que para las señales de estudio los mejores valores de  $\varepsilon$  correspondían al  $25\%DM_m$  para las *RM* y al  $\varepsilon = 50\%DM_m$  para las *CRM* y *JRM*. Estos valores aseguran que las recurrencias determinadas son producto del comportamiento de los sistemas, y no son causados por el ruido observacional o por la aleatoriedad.

Al comparar los valores de los parámetros RQA obtenidos entre los diferentes grupos, se observó que las principales diferencias se presentaban en los parámetros que describían el determinismo y la estacionaridad de las señales. En general, los pacientes del grupo GE presentan valores más altos de *DET* y *RATIO*. Esto sugiere que las series extraídas de las señales de los pacientes éxito son más estacionarias en el tiempo que las del resto de pacientes. En particular, al analizar los resultados obtenidos con JRP, se puede concluir que los pacientes del grupo GE tienen un mayor recurrencia en conjunto entre la HRV y las series respiratorias  $T_I$  y  $T_{Tot}$ .

En este estudio, se propusieron los métodos de CRP y JRP para analizar la interacción entre las series de HRV- $T_I$  y HRV- $T_{Tot}$ , obteniéndose los mejores índices de clasificación con el método de JRP. Estos resultados, al igual que los resultados obtenidos en la Sección 6, sugieren que la interacción cardiorespiratoria aporta mayor

información para la discriminación de los pacientes en proceso de extubación que el estudio individual de cada una de las señales.

En base a los parámetros RQA obtenidos en cada una de las series extraídas, se propuso una clasificación supervisada con el método de máquinas de soportes vectoriales (SVM). Este estudio multivariante permite una estimación de la capacidad de discriminación de los parámetros RQA al comparar los grupos GE, GF, y GR. Los mejores índices de clasificación obtenidos son superiores al 80% en cuanto a precisión, sin embargo son índices inferiores a los obtenidos con otras técnicas aplicadas a la misma base de datos [96, 126].

Los resultados obtenidos en este capítulo permiten considerar a *recurrence plot* y en especial a *joint recurrence plot* como una prometedora herramienta para la caracterización de pacientes en proceso de extubación. Para futuros estudios se sugiere la caracterización de los pacientes mediante la combinación de parámetros calculados con técnicas lineales y no lineales, además de introducir la información clínica. La combinación de todos estos parámetros podría incrementar la eficiencia en la clasificación y predicción del comportamiento de los pacientes.



# Capítulo 8

## Conclusiones

Los estudios presentados en esta tesis están orientados principalmente al análisis y la caracterización del comportamiento del sistema cardiovascular, del sistema respiratorio y de la interacción cardiorespiratoria, en pacientes con fallo cardíaco crónico y en pacientes asistidos mediante ventilación mecánica, en proceso de extubación. Se han propuesto diferentes métodos para la caracterización del comportamiento de estos pacientes.

La primera parte del estudio esta relacionada con pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca crónica, utilizando la base de datos HERIS. Los pacientes fueron clasificados y evaluados considerando diferentes criterios de agrupación. El primer criterio a considerar fue el índice de modulación de la señal de flujo respiratorio, para estudiar y clasificar pacientes con una respiración no modulada y pacientes con una respiración muy modulada. Como se reporta en la clínica, este problema respiratorio está relacionado con la condición de pacientes CHF. El segundo estudio se realizo mediante una clasificación no supervisada, analizando la información clínica obtenida en cada uno de los *clusters*. Finalmente, la última parte del estudio se centra en el

comportamiento de la presión sanguínea, estratificando los pacientes en alto y bajo riesgo en base a la fracción de eyección del ventrículo derecho.

Las señales cardíacas y respiratorias fueron caracterizadas en tiempo y frecuencia, extrayéndose los parámetros que permitan la descripción del comportamiento de estos sistemas. En particular el acople cardiorespiratorio fue caracterizado en base a la señal de la magnitud de la coherencia al cuadrado (MSC), relacionando las series cardíacas y respiratorias. Para cada una de las clasificaciones y agrupaciones propuestas se realizó un análisis estadístico de los parámetros del resto de señales.

La segunda parte del estudio está enfocado a pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que han sido sometidos a un test de respiración espontánea para el destete del respirador mecánico (base de datos WEANDB). Para el estudio, se consideraron 3 grupos de pacientes: pacientes con un test exitoso, pacientes que no pudieron mantener la respiración espontánea y su prueba es considerada fracaso, y pacientes que tuvieron un test exitoso pero que antes de las 48 horas tuvieron que ser reintubados y reconectados al respirador.

Aplicando técnicas de reconocimiento de patrones a los parámetros extraídos de las señales espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco y del la señal de flujo respiratorio se obtuvieron modelos que permitieron una mejor evaluación del momento óptimo para realizar el destete. En particular, se obtuvieron buenos resultados discriminando los pacientes éxito de los reintubados. Una correcta predicción de los pacientes que no podrán mantener la respiración espontánea reduciría el índice de mortalidad en estos pacientes, los días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos, la angustia del paciente al ser reintubado, etc.

Casaseca *et al.* concluye en sus estudio sobre el patrón respiratorio que las técnicas lineales podrían ser insuficientes para determinar el mejor momento para la extuba-

ción, y realiza una propuesta del estudio no lineal de las señales respiratorias. De igual manera, Ding *et al.* en su trabajo [138] hace referencia a la necesidad del estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco mediante técnicas no lineales. En un segundo análisis de los pacientes de la base de datos WEANDB, se propone un estudio no lineal de las series extraídas de las señales ECG y de flujo respiratorio, en base a las gráficas de recurrencia. A partir de la extracción de parámetros de las matrices de recurrencia, se propuso una descripción del comportamiento cardiorespiratorio. Aplicando la técnica de máquinas de soporte vectorial (SVM), se realizó una clasificación multivariante de los pacientes, y se validó la información que aportan estos nuevos parámetros no lineales para la discriminación entre los diferentes grupos.

Los índices de clasificación y los análisis estadísticos de los parámetros son prometedores, y validan los métodos usados. Sin embargo, dado el número limitado de pacientes y el desbalanceo entre los grupos de trabajo se realizó una validación cruzada sin un grupo ciego de prueba. Es importante realizar un estudio de los modelos obtenidos con un grupo de pacientes mayor.

Este trabajo aporta nuevas metodologías para el análisis de las señales biomédicas, específicamente en las dos patologías descritas. Una de las principales contribuciones de esta tesis es la caracterización de las señales y la generación de modelos que permiten la clasificación y estratifican de los diferentes pacientes. Adicionalmente, el estudio de la interacción entre los sistemas cardiovacular y respiratorio, permitió la obtención de un conjunto de parámetros que ayudan a una mejor descripción de la patología y de su comportamiento fisiológico.

## 8.1 Fallo cardíaco crónico

A continuación se realiza un resumen la contribución de esta tesis al estudio de la caracterización y estratificación de pacientes diagnosticados con cardiomiopatía isquémica y dilatada de la base de datos HERIS.

La primera consideración para el estudio de los pacientes con cardiomiopatía se realizó en función del índice de modulación calculado a partir de la señal de flujo respiratorio. Los pacientes fueron clasificados en no modulados (GN) con índice de modulación  $M < 10\%$ , y muy modulados (GH) con índice de modulación  $M > 75\%$ . Para el estudio, se analizaron los parámetros temporales y espectrales de las series extraídas de las señales ECG, de presión sanguínea, y respiratoria, individualmente, y su interacción mediante la estimación de la magnitud de la coherencia al cuadrado (MSC). El objetivo es analizar las diferencias en el comportamiento cardiovascular en pacientes con y sin respiración modulada.

Al analizar las señales respiratorias las principales diferencias se encontraron en los cambios en el patrón del volumen pulmonar al final de la espiración (EELV). De igual manera al estudiar las series extraídas de la señal ECG, se obtuvieron diferencias en los espectros de las pendientes de subida y de bajada del complejo QRS, y en la variabilidad del ritmo cardíaco. Las mayores diferencias se presentaron en los valores de potencia en las bandas espectrales de VLF y HF. En general, los pacientes del grupo GH presentaron un aumento de la potencia en VLF y una disminución de la potencia de HF respecto a los pacientes del grupo GN.

El MSC entre las diferentes series temporales y la envolvente de la señal de flujo respiratorio mostró las principales diferencias en los valores espectrales en la banda VLF. Se observó un incremento de los valores de MSC en VLF en los pacientes

del grupo GH respecto a los pacientes del grupo GN. Este comportamiento puede estar relacionado con la concentración de la potencia de la envolvente de la señal de flujo respiratorio en la banda de VLF. Los pacientes del grupo GH presentaron un incremento en la actividad de la banda de las muy baja frecuencia (VLF), sugiriendo que los mismos cambios periódicos en el volumen tidal pulmonar se presentan en el comportamiento cardiovascular, tal como lo sugieren otros autores [64, 65]. Una posible explicación a este fenómeno podría estar relacionada con el Efecto Brody [58] y con otros estudios que relacionan los cambios en el volumen sistólico con los cambios en el patrón respiratorio [62, 63].

En base a sus simulaciones Brody concluye que el aumento de la masa de sangre en el corazón aumenta la fuerza del campo emitido por el miocardio [58]. En estudios con cerdos se ha demostrado que el incremento de sangre en el corazón reduce la resistividad global del corazón y en consecuencia se registra un aumento del campo eléctrico, especialmente en el potencial del segmento QRS [61]. Basados en los estudios [50, 52, 57, 61, 64] se podría llegar a la conclusión de que los cambios periódicos de la respiración registrados en los pacientes con cardiomiopatía, producen cambios periódicos en los volúmenes de sangre dentro del corazón. En consecuencia estos cambios de volumen de sangre producen cambios en el registro del ECG, especialmente en el complejo QRS, tal como lo explica el Efecto Brody. Los cambios en la morfología del QRS se ven principalmente registrados en sus pendientes de subida y de bajada. Los altos valores de MSC entre la envolvente y las pendientes del complejo QRS podrían estar originados por la interrelación de la respiración periódica y los cambios que esta induce en el volumen sanguíneo dentro del corazón.

Para la segunda parte del estudio propuesto se utilizó el método de clasificación no supervisado *K-means*. En base a los parámetros temporales y espectrales de las

diferentes series extraídas de las señales cardiovasculares y respiratorias se realizó una clasificación para 2 *clusters*. Se propuso un análisis estadístico de los parámetros clínicos y del índice de modulación M comparando estos 2 *clusters* formados.

En el caso del comportamiento cardíaco de las pendientes del QRS y HRV, una vez realizados los *clusters*, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas exclusivamente en el valor del índice de modulación M. Al ser consideradas las series extraídas de la presión sanguínea, las principales diferencias se obtuvieron en parámetro clínico de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. El mismo procedimiento fue realizado para los parámetros espectrales obtenidos de la MSC, obteniéndose también diferencia en el valor del índice de modulación M.

Los resultados del análisis por *clusters* sugieren una fuerte correlación entre los parámetros de las series temporales del ECG y la modulación del flujo respiratorio. En el caso del análisis de las señales de presión sanguínea se ve una marcada relación entre los *clusters* formados por el clasificador y los volúmenes de sangre ventriculares. Esta información obtenida está en concordancia con el análisis que se hizo anteriormente sobre el Efecto Brody.

Finalmente, para el último análisis los pacientes fueron clasificados en 2 grupos de acuerdo con su nivel de riesgo en función del valor de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En general todos los parámetros extraídas de la señal de presión sanguínea presentan diferencias entre los grupos de bajo riesgo (LR) y alto riesgo (HR). Las mayores diferencias se obtuvieron con las series de los tiempos entre sístoles sucesivas, y en particular en la relación de potencias de las bandas LF y HF con un  $p < 0.0001$ .

## 8.2 Destete de la ventilación mecánica

El uso de técnicas avanzadas de procesado de señales y reconocimiento de patrones permite la obtención de nuevos índices para la caracterización del acople cardiorespiratorio. En este estudio se propusieron técnicas espectrales y no lineales basadas en las gráficas de recurrencia para la caracterización de los pacientes en proceso de destete del ventilador mecánico. A continuación se presenta un resumen de las aportaciones de la investigación realizada para la predicción y caracterización de estos pacientes.

El estudio fue realizado en pacientes en proceso de extubación de la base de datos WEANDB. En la práctica clínica es muy importante la distinción entre los pacientes que superan exitosamente el ensayo de respiración espontánea (GE), los que fracasan en la prueba (GF) y aquellos que superando el test tienen que ser reintubados por no poder mantener la respiración espontánea antes de 48 h (GR). En este estudio se propone el análisis espectral de la señal de HRV y la señal de flujo respiratorio, y su interacción por medio de la MSC. Aplicando la técnica de análisis de componentes principales (PCA) en las señales espectrales se generó un nuevo espacio dimensional sobre el cual se aplicó una clasificación de *fuzzy* de K vecinos más cercanos (fKNN).

Las mejores índices de clasificación fueron obtenidos al considerar la señal espectral de la MSC entre la HRV y FLW. Este tipo de clasificadores presentan un buen balance entre sensibilidad y especificidad, y un alto valor de precisión, siendo del 92% al clasificar los pacientes de los grupos GE vs. GF, 86% al clasificar los grupos GE vs. GR, y 83% clasificando los grupos GE vs. GFR. El grupo de pacientes reintubados es el más complejo para el análisis y clasificación debido a que su respuesta inicial a la prueba de respiración espontánea es similar a la de los pacientes éxito, pero antes de 48 h, la evolución del patrón respiratorio es más comparable con el de los pacientes

del grupo GF, sin embargo con este nuevo método propuesto se consiguió un índice de clasificación superior al 80% con valores de sensibilidad y especificidad también superiores a este valor.

Considerando la MSC para la clasificación de los pacientes GF vs. GR el resultado de precisión obtenido es inferior al 70%, mientras que al usar el mismo método en el espectro de la señal de FLW la precisión es del 79%. Estos valores de clasificación sugieren que el comportamiento del flujo respiratorio entre los pacientes fracasos y reintubados durante la prueba de tubo en T presenta diferencias, por esta razón los índices de clasificación son altos. Por otra parte, los valores bajos de los índices de clasificación al aplicar el mismo método de MSC sugiere que el comportamiento de la interacción cardiorespiratorio de los pacientes de los grupos GF y GR es similar.

El avance del método propuesto en este capítulo, aplicando el PCA análisis a las señales espectrales, permite una mejora en la clasificación de los diferentes grupos de pacientes, especialmente de aquellos que requieren ser reintubados. Además, el uso de MSC, y no el estudio por separado de la HRV y FLW, permite un incremento en la información aportada al clasificador, especialmente para distinguir entre los pacientes de los grupos GE y GR. Sin embargo, características adicionales y la información clínica sobre los pacientes debe ser considerada antes del ensayo de destete para incrementar el poder de discriminación entre los grupos.

El estudio espectral de los pacientes de la base de datos WEANDB se complementó con un estudio no lineal basado en la técnica de *recurrence plot*. Adicionalmente, al estudio individual de las series de HRV, los tiempos de inspiración ( $T_I$ ), y los tiempos de duración del ciclo respiratorio ( $T_{Tot}$ ), se realizó el análisis de su interacción por medio de las técnicas de *cross recurrence plot* (CRP) y *joint recurrence plot* (JRP).

Uno de los principales problemas para la aplicación de las técnicas de recurrencia

es la selección del correcto valor del *embedding dimension* ( $\varepsilon$ ). En este estudio se aplica el método basado en el análisis de las curvas ROC comparando el ruido observacional con las señales de estudio [152]. En base al comportamiento de la recurrencia, la laminaridad y el determinismo de las matrices se observó que para las señales de estudio los mejores valores de  $\varepsilon$  correspondían al 25% para las matrices de recurrencia, y al  $\varepsilon=50\%$  para CRP y JRP. Estos valores aseguran que las recurrencias determinadas son producto del comportamiento de los sistemas, y no son causados por el ruido observacional o por la aleatoriedad.

Las matrices de recurrencia fueron caracterizadas en base de las estructuras diagonales y verticales mediante el cálculo de los parámetros RQA. Al comparar los diferentes grupos se observó que las principales diferencias se presentaban en los parámetros que describían el determinismo y la estacionaridad de las señales. En general, los pacientes del grupo GE presentaron valores más altos de determinismo y en el tasa de la recurrencia respecto al determinismo. Esto sugiere que las series extraídas de las señales de los pacientes éxito son más estacionarias en el tiempo que las del resto de pacientes. En particular, al analizar los resultados obtenidos con JRP, se puede concluir que los pacientes del grupo GE tienen un mayor recurrencia en conjunto entre la HRV y las series respiratorias  $T_I$  y  $T_{Tot}$ .

Se propusieron los métodos de CRP y JRP para el análisis no lineal de la interacción entre las series de HRV- $T_I$  y HRV- $T_{Tot}$ , obteniéndose los mejores índices de clasificación con el método de JRP. Estos resultados, al igual que los resultados obtenidos del análisis espectral, sugieren que la interacción cardiorespiratoria aporta mayor información para la discriminación de los pacientes en proceso de extubación que el estudio individual de cada una de las señales.

En base a los parámetros RQA obtenidos en cada una de las series extraídas, se

propuso una clasificación supervisada con el método de máquinas de soportes vectoriales (SVM). Este estudio multivariante permite una estimación de la capacidad de discriminación de los parámetros RQA al comparar los grupos GE, GF, y GR. Los mejores índices de clasificación obtenidos son superiores al 80% en cuanto a precisión, sin embargo son índices inferiores a los obtenidos con otras técnicas aplicadas a la misma base de datos [96, 126]. Trabajos futuros deberán centrarse en la selección de parámetros RQA adecuados y en el mejoramiento del modelo de clasificación. Los resultados obtenidos permiten considerar a *recurrence plot* y en especial a *joint recurrence plot* como una prometedora herramienta para la caracterización de pacientes en proceso de extubación.

### 8.3 Extensiones futuras

Una de las principales limitaciones en este trabajo de investigación es el reducido número de pacientes de las bases de datos. En consecuencia, una de los principales objetivos a futuro deberá ser la adquisición de una nueva base de datos con un mayor número de pacientes. Esta base de datos permitiría la validación de los modelos de clasificación y estratificación desarrollados en esta tesis.

La dinámica del comportamiento cardiorespiratorio fue estudiada en base a las técnicas de coherencia espectral y *recurrence plot*. Para futuros estudios se sugiere la caracterización de los pacientes mediante la combinación del análisis lineal y no lineal de estos dos métodos, generando modelos de clasificación en función de la combinación de estos parámetros en conjunto. Adicionalmente, se deberían incluir para el entrenamiento de los modelos de clasificación la información clínica. El estudio en conjunto de todos estos parámetros debería incrementar el conocimiento sobre los

pacientes de estudio y debería contribuir de mejor manera a la práctica clínica.



# Bibliografía

- [1] J. Boles, J. Bion, A. Connors, M. Herridge, B. Marsh, C. Melot, R. Pearl, H. Silverman, M. Stanchina, A. Vieillard-Baron, and T. Welte, “Weaning from mechanical ventilation.,” *The European Respiratory Journal*, vol. 29, pp. 1033–56, May 2007.
- [2] A. C. Guyton and J. E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc., 11th ed., 2006.
- [3] L. Sörnmo and P. Laguna, *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier Academic Press, 1st ed., 2005.
- [4] J. Wanger, J. L. Clausen, A. Coates, O. F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C. P. M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. Macintyre, R. McKay, M. R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino, and G. Viegi, “Standardisation of the measurement of lung volumes.,” *The European respiratory journal*, vol. 26, pp. 511–22, Sept. 2005.
- [5] P. Ataei, L. Belingard, G. a. Dumont, H. a. Noubari, and W. T. Boyce, “Autonomic-cardiorespiratory regulation: a physiology-based mathematical model.,” in *34th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, vol. 2012, (San Diego, California USA), pp. 3805–8, Jan. 2012.
- [6] G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, and M. La Rovere, “Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients,” *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, vol. 278, no. 3, pp. H932–H941, 2000.
- [7] A. K. Jain, R. P. W. Duin, and J. Mao, “Statistical Pattern Recognition : A Review,” *IEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 22, no. 1, pp. 4–37, 2000.
- [8] C. J. Burges, “A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition,” *Data Mining and Knowledge Discovery*, vol. 2, pp. 121–167, 1998.

- [9] T. Fawcett, “An introduction to ROC analysis,” *Pattern Recognition Letters*, vol. 27, pp. 861–874, June 2006.
- [10] Task Force of the European Society of Cardiology, “Heart rate variability, Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use,” *European Heart Journal*, no. 17, pp. 354–381, 1996.
- [11] M. Cannesson, M. Aboy, C. K. Hofer, and M. Rehman, “Pulse pressure variation: where are we today?,” *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 25, pp. 45–56, Mar. 2011.
- [12] G. D. Clifford, A. Aboukhalil, J. X. Sun, W. Zong, B. A. Janz, G. B. Moody, and R. G. Mark, “Using the Blood Pressure Waveform to Reduce Critical False ECG Alarms,” in *Computer in Cardiology*, pp. 829–832, 2006.
- [13] X. He, R. a. Goubran, and X. P. Liu, “Secondary peak detection of PPG signal for continuous cuffless arterial blood pressure measurement,” *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, vol. 63, no. 6, pp. 1431–1439, 2014.
- [14] M. a. Navakatikyan, C. J. Barrett, G. a. Head, J. H. Ricketts, and S. C. Malpas, “A real-time algorithm for the quantification of blood pressure waveforms,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, pp. 662–70, July 2002.
- [15] D. P. Zipes and J. Camm, “ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society,” *Journal of the American Heart Association*, vol. 114, pp. 1088–1132, Aug. 2006.
- [16] J. a. Bennett, B. Riegel, V. Bittner, and J. Nichols, “Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease,” *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*, vol. 31, no. 4, pp. 262–270, 2002.
- [17] C. Miller-Davis, S. Marden, and N. K. Leidy, “The New York Heart Association Classes and functional status: What are we really measuring?,” *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*, vol. 35, no. 4, pp. 217–224, 2006.
- [18] J. Mant, A. Al-Mohammad, and M. Davis, “CHRONIC HEART FAILURE: National National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care,” 2010.

- [19] M. Jessup, W. T. Abraham, D. E. Casey, A. M. Feldman, G. S. Francis, T. G. Ganiats, M. a. Konstam, D. M. Mancini, P. S. Rahko, M. a. Silver, L. W. Stevenson, and C. W. Yancy, “2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: Developed in collaboration with t,” *Circulation*, vol. 119, no. 14, pp. 1977–2016, 2009.
- [20] I. Cygankiewicz, W. Zareba, and A. B. de Luna, “Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure,” *Cardiology Journal*, vol. 15, no. 4, pp. 313–323, 2008.
- [21] M. Dayer and M. R. Cowie, “Heart failure: Diagnosis and healthcare burden,” *Clinical Medicine*, vol. 4, no. 1, pp. 13–18, 2004.
- [22] S. Neubauer, “The Failing Heart - An Engine Out of Fuel,” *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 11, pp. 1140–1151, 2007.
- [23] M. Guazzi, M. Samaja, R. Arena, M. Vicenzi, and M. D. Guazzi, “Long-Term Use of Sildenafil in the Therapeutic Management of Heart Failure,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 22, pp. 2136–2144, 2007.
- [24] G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, P. Johnson, T. Witkowski, P. Ponikowski, F. S. Maugeri, and P. Monza, “Nocturnal Periodic Breathing Is an Independent Predictor of Cardiac Death and Multiple Hospital Admissions in Heart Failure Clinical,” in *Computer in Cardiology*, vol. 33, pp. 837–840, 2006.
- [25] A. Jubran and M. J. Tobin, “Noninvasive Respiratory Monitoring,” in *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult*, ch. 13, pp. 219–232, Elsevier Inc., 3rd ed., 2008.
- [26] M. Folke, L. Cernerud, M. Ekström, and B. Hök, “Critical review of non-invasive respiratory monitoring in medical care.,” *Medical & biological engineering & computing*, vol. 41, pp. 377–83, July 2003.
- [27] M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, a. Coates, R. Crapo, P. Enright, C. P. M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D. C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, and J. Wanger, “Standardisation of spirometry.,” *The European respiratory journal*, vol. 26, pp. 319–38, Aug. 2005.
- [28] J. L. Hankinson, J. R. Odencrantz, and K. B. Fedan, “Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population.,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 159, pp. 179–87, Jan. 1999.

- [29] W. G. Sanborn, "Monitoring respiratory mechanics during mechanical ventilation: where do the signals come from?," in *Respiratory care*, vol. 50, pp. 28–52; discussion 52–4, Jan. 2005.
- [30] K. P. Cohen, W. M. Ladd, D. M. Beams, W. S. Sheers, R. G. Radwin, W. J. Tompkins, and J. G. Webster, "Comparison of impedance and inductance ventilation sensors on adults during breathing, motion, and simulated airway obstruction.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 44, pp. 555–66, July 1997.
- [31] C. Roussos and A. Koutsoukou, "Respiratory failure," *European Respiratory Journal*, vol. 22, pp. 3s–14s, Nov. 2003.
- [32] M. J. Tobin, "Mechanical Ventilation," *The New England Journal of Medicine*, vol. 30, no. 15, pp. 1056–1061, 1994.
- [33] L. A. Ramos Gómez and S. Benito ales, *Fundamentos de la ventilación mecánica*. Barcelona: Marge Médica Books, 1er ed., 2012.
- [34] M. J. Tobin, "Of principles and protocols and weaning.," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 169, pp. 661–2, Mar. 2004.
- [35] N. R. MacIntyre, "Evidence-based ventilator weaning and discontinuation.," *Respiratory Care*, vol. 49, pp. 830–6, July 2004.
- [36] F. Frutos-Vivar, N. D. Ferguson, A. Esteban, S. K. Epstein, Y. Arabi, C. Apezteguía, M. González, N. S. Hill, S. Nava, G. D'Émpaire, and A. Anzueto, "Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial.," *Chest*, vol. 130, pp. 1664–71, Dec. 2006.
- [37] M. J. Tobin, "Weaning from Mechanical Ventilation," in *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult*, ch. 44, pp. 885–893, Elsevier Inc., 3rd ed., 2008.
- [38] M. J. Tobin, "Advances in Mechanical Ventilation," *The New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 26, pp. 1986–1996, 2001.
- [39] B. Blackwood, F. Alderdice, K. Burns, C. Cardwell, G. Lavery, and P. O'Halloran, "Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis," *BMJ*, vol. 342, pp. c7237–c7237, Jan. 2011.
- [40] A. Esteban, F. Frutos, M. Tobin, I. Alía, J. Solsona, V. Inmaculada, R. Fernández, M. De La Cal, B. Salvador, R. Tomás, D. Carriedo, S. Macías, and

- J. Blanco, "A Comparison of Four Methods of Weaning Patients from Mechanical Ventilation," *The New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 6, pp. 345 – 350, 1995.
- [41] A. Esteban, I. Alía, M. J. Tobin, A. Gil, F. Gordo, I. Vallverdú, L. Blanch, A. Bonet, A. Vázquez, R. De Pablo, A. Torres, M. De La Cal, and S. Macías, "Effect of Spontaneous Breathing Trial Duration on Outcome of Attempts to Discontinue Mechanical Ventilation," *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*, vol. 159, pp. 512–518, 1999.
- [42] A. Esteban, I. Alía, F. Gordo, R. Fernández, J. F. Solsona, I. Vallverdu, S. Macías, J. M. Allegue, J. Blanco, D. Carriedo, M. León, M. a. De La Cal, F. Taboada, J. G. De Velasco, E. Palazón, F. Carrizosa, R. Tomás, J. Suarez, and R. S. Goldwasser, "Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-Tube or pressure support ventilation," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 156, no. 2 I, pp. 459–465, 1997.
- [43] J. Farias, a. Retta, I. Alía, F. Olazarri, a. Esteban, a. Golubicki, D. Allende, O. Maliarchuk, C. Peltzer, M. Ratto, R. Zalazar, M. Garea, and E. Moreno, "A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in pediatric intensive care patients," *Intensive Care Medicine*, vol. 27, no. 10, pp. 1649–1654, 2001.
- [44] F. Yasuma and J. Hayano, "Sinus Arrhythmia\* Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm?," *Chest*, vol. 125, no. 2, pp. 683–690, 2004.
- [45] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. F. Giraldo, "Correntropy-based spectral characterization of respiratory patterns in patients with chronic heart failure.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 57, pp. 1964–72, Aug. 2010.
- [46] T. Yajima, a. Koike, K. Sugimoto, Y. Miyahara, F. Marumo, and M. Hiroe, "Mechanism of periodic breathing in patients with cardiovascular disease.," *Chest*, vol. 106, pp. 142–6, July 1994.
- [47] G. D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, M. T. La Rovere, F. Fanfulla, and P. Sleight, "Periodic breathing in heart failure patients : testing the hypothesis of instability of the chemoreflex loop Periodic breathing in heart failure patients : testing the hypothesis of instability of the chemoreflex loop," *Journal of Applied Physiology*, no. 89, pp. 2147–2157, 2000.
- [48] F. S. Grodins, J. Buell, and A. J. Bart, "Mathematical Analysis and Digital Simulation of the Respiratory Control System," *Journal of Applied Physiology*, vol. 22, pp. 260 – 276, 1967.

- [49] S. J. Dunn and J. P. Whiteley, "Modeling alveolar volume changes during periodic breathing in heterogeneously ventilated lungs.," *Annals of biomedical engineering*, vol. 38, pp. 2988–99, Sept. 2010.
- [50] T. Brack, A. Jubran, F. Laghi, and M. J. Tobin, "Fluctuations in end-expiratory lung volume during Cheyne-Stokes respiration.," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 171, pp. 1408–13, June 2005.
- [51] C. F. Poets, G. a. Rau, K. Neuber, M. Gappa, and J. Seidenberg, "Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants.," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 155, pp. 649–53, Feb. 1997.
- [52] A. Mortara, P. Sleight, G. D. Pinna, R. Maestri, S. Capomolla, O. Febo, M. T. La Rovere, and F. Cobelli, "Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.," *The American journal of cardiology*, vol. 84, pp. 900–4, Oct. 1999.
- [53] A. Vazir, M. Dayer, P. C. Hastings, H. F. McIntyre, M. Y. Henein, P. A. Poole-Wilson, M. R. Cowie, M. J. Morrell, and A. K. Simonds, "Can heart rate variation rule out sleep-disordered breathing in heart failure?," *The European respiratory journal*, vol. 27, pp. 571–7, Mar. 2006.
- [54] R. S. Leung and T. Bradley, "Respiratory modulation of heart rate and blood pressure during Cheyne-Stokes respiration," *Journal of Electrocardiology*, vol. 36, pp. 213–217, Dec. 2003.
- [55] E. Gil, J. María Vergara, and P. Laguna, "Detection of decreases in the amplitude fluctuation of pulse photoplethysmography signal as indication of obstructive sleep apnea syndrome in children," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 3, pp. 267–277, July 2008.
- [56] R. Tkacova, M. J. Hall, P. P. Liu, F. S. Fitzgerald, and T. D. Bradley, "Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep.," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 156, pp. 1549–55, Nov. 1997.
- [57] L. C. Davies, D. P. Francis, A. Crisafulli, A. Concu, A. J. S. Coats, and M. Piepoli, "Oscillations in stroke volume and cardiac output arising from oscillatory ventilation in humans.," *Experimental physiology*, vol. 85, pp. 857–62, Nov. 2000.
- [58] D. A. Brody, "A Theoretical Analysis of Intracavitary Blood Mass Influence on the Heart-Lead Relationship," *Circulation Research*, vol. 4, pp. 731–738, Nov. 1956.

- [59] J. N. Amoores, "The Brody effect and change of volume of the heart.," *Journal of electrocardiology*, vol. 18, pp. 71–5, Jan. 1985.
- [60] R. M. Gulrajani and G. E. Mailloux, "A simulation study of the effects of torso inhomogeneities on electrocardiographic potentials, using realistic heart and torso models," *Circulation Research*, vol. 52, pp. 45–56, Jan. 1983.
- [61] R. Giraud, N. Siegenthaler, D. R. Morel, J. A. Romand, L. Brochard, and K. Bendjelid, "Respiratory change in ECG-wave amplitude is a reliable parameter to estimate intravascular volume status.," *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 27, pp. 107–11, Apr. 2013.
- [62] E. Lorne, Y. Mahjoub, P.-G. Guinot, Y. Fournier, M. Detave, C. Pila, A. Ben Ammar, B. Labont, E. Zogheib, and H. Dupont, "Respiratory variations of R-wave amplitude in lead II are correlated with stroke volume variations evaluated by transesophageal Doppler echocardiography.," *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, vol. 26, pp. 381–6, June 2012.
- [63] M. Cannesson, G. Keller, O. Desebbe, and J. J. Lehot, "Relations between respiratory changes in R-wave amplitude and arterial pulse pressure in mechanically ventilated patients.," *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 24, pp. 203–7, June 2010.
- [64] T. Luecke and P. Pelosi, "Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output.," *Critical care (London, England)*, vol. 9, pp. 607–21, Jan. 2005.
- [65] M. R. Pinsky, "The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story.," *Intensive care medicine*, vol. 23, pp. 493–503, May 1997.
- [66] E. Pueyo, L. Sornmo, and P. Laguna, "QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia.," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, pp. 468–77, Feb. 2008.
- [67] F. Badilini, A. J. Moss, and E. L. Titlebaum, "Cubic Spline Baseline Estimation in Ambulatory ECG Recordings for the Measurement of ST Segment Displacements," in *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)*, vol. 13, pp. 584–585, 1991.
- [68] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 51, pp. 570–81, Apr. 2004.
- [69] J. Mateo and P. Laguna, "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal.," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, pp. 334–43, Mar. 2003.

- [70] D. P. Zipes and J. Camm, “ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society,” *Journal of the American Heart Association*, vol. 114, pp. 1088–1132, Aug. 2006.
- [71] A. Voss, R. Schroeder, M. Baumert, S. Truebner, M. Goernig, A. Hagenow, and H. R. Figulla, “Analyzing Cardiovascular Variabilities in Patients with Heart Failure,” in *Computers in Cardiology*, (Lyon, France), pp. 275–278, 2005.
- [72] M. Cannesson, M. Aboy, C. K. Hofer, and M. Rehman, “Pulse pressure variation: where are we today?,” *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 25, pp. 45–56, Mar. 2011.
- [73] A. Voss, M. Goernig, R. Schroeder, S. Truebner, A. Schirdewan, and H. R. Figulla, “Blood pressure variability as sign of autonomic imbalance in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy,” *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 35, pp. 471–9, Apr. 2012.
- [74] W. Zong, T. Heldt, G. Moody, and R. Mark, “An open-source algorithm to detect onset of arterial blood pressure pulses,” in *Computers in Cardiology*, (Thessaloniki Chalkidiki, Greece), pp. 259–262, Ieee, 2003.
- [75] P. Esquef, V. Valimaki, K. Roth, and I. Kauppinen, “Interpolation of long Gaps in Audio Signals Using the Warped Burgs’s Method,” in *6th Int. Conference on Digital Audio Effects*, (London), pp. DAFX 1–5, 2003.
- [76] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. F. Giraldo, “Breathing pattern characterization in chronic heart failure patients using the respiratory flow signal,” *Annals of biomedical engineering*, vol. 38, pp. 3572–80, Dec. 2010.
- [77] B. F. Giraldo, A. Calvo, B. Martínez, A. Arcentales, R. Jané, and S. Benito, “Blood Pressure Variability Analysis in Supine and Sitting Position of Healthy Subjects,” in *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013* (L. M. Roa Romero, ed.), vol. 41 of *IFMBE Proceedings*, (Sevilla, Spain), pp. 1021–1024, Springer International Publishing, 2013.
- [78] A. Arcentales, A. Voss, P. Caminal, A. Bayés-Genís, M. T. Domingo, and B. F. Giraldo, “Characterization of Patients with Different Ventricular Ejection Fractions using Blood Pressure Signal Analysis,” in *Computing in Cardiology 2013*, (Zaragoza, Spain), pp. 795–798, 2013.

- [79] T. Brack, W. Randerath, and K. E. Bloch, “Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments.,” *Respiration; international review of thoracic diseases*, vol. 83, pp. 165–76, Jan. 2012.
- [80] J. Chaparro, *Técnicas para la Caracterización del Patrón Respiratorio y Análisis de su Variabilidad en Pacientes Asistidos Mediante Ventilación Mecánica*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Catalunya, 2010.
- [81] E. Gil, *Análisis multimodal de las señales fotopletismográfica de pulso y electrocardiográfica para el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño en niños*. PhD thesis, Universidad de Zaragoza, 2009.
- [82] A. Garde, *Breathing Pattern Characterization in Patients with Respiratory and Cardiac Failure*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Catalunya, 2010.
- [83] B. D. Ripley, *Pattern Recognition and Neural Networks*. Cambridge: Cambridge University Press, 1st ed., 1996.
- [84] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork, *Pattern Classification*. A Wiley-Interscience Publication, 2nd ed., 2001.
- [85] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning*. Springer Science+Business Media, 2nd ed., 2009.
- [86] I. Jolliffe, *Principal Component Analysis*. Springer series in statistics, 2nd ed., 2002.
- [87] a. Jain and D. Zongker, “Feature selection: evaluation, application, and small sample performance,” *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 19, no. 2, pp. 153–158, 1997.
- [88] P. Pudil, J. Novovicova, and J. Kittler, “Floating search methods in feature selection,” *Pattern Recognition Letters*, vol. 15, no. November, pp. 1119–1125, 1994.
- [89] C. M. Bishop, *Pattern Recognition and Machine Learning*. New York, NY: Springer Science+Business Media, 1st ed., 2006.
- [90] Y. Guo, T. Hastie, and R. Tibshirani, “Regularized linear discriminant analysis and its application in microarrays.,” *Biostatistics (Oxford, England)*, vol. 8, pp. 86–100, Jan. 2007.
- [91] S. Noushath, G. Hemantha Kumar, and P. Shivakumara, “Diagonal Fisher linear discriminant analysis for efficient face recognition,” *Neurocomputing*, vol. 69, pp. 1711–1716, Aug. 2006.

- [92] S. Srivastava, M. Gupta, and B. Frigyik, “Bayesian Quadratic Discriminant Analysis,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 8, pp. 1277–1305, 2007.
- [93] K. N. Stevens, T. M. Cover, and P. E. Hart, “Nearest Neighbor Pattern Classification,” *IEEE Transaction on information theory*, vol. IT-13, no. 1, pp. 21–27, 1967.
- [94] V. N. Vapnik and A. Lerner, “Pattern recognition using generalized portrait method,” *Automation and Remote Control*, vol. 24, no. 6, pp. 774–780, 1963.
- [95] E. E. Osuna, R. Freund, and F. Girosi, “Support Vector Machines : Training and Applications,” Tech. Rep. 1602, Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts, USA, 1997.
- [96] A. Garde, R. Schroeder, A. Voss, P. Caminal, S. Benito, and B. F. Giraldo, “Patients on weaning trials classified with support vector machines.,” *Physiological measurement*, vol. 31, pp. 979–93, July 2010.
- [97] N. Cristianini and J. Shawe-Taylor, *An Introduction to Support Vector Machines and other kernel based learning methods*. Amsterdam: Cambridge University Press, 2000.
- [98] C. Cortes and V. Vapnik, “Support-vector networks,” *Machine Learning*, vol. 20, pp. 273–297, Sept. 1995.
- [99] E. Boser, N. Vapnik, I. M. Guyon, and T. B. Laboratories, “A Training Algorithm Margin for Optimal Classifiers,” in *Fifth Annual Workshop on Computational Learning Theory*, (Pittsburgh), pp. 144–152, 1992.
- [100] G. Georgoulas, C. D. Stylios, and P. P. Groumpos, “Predicting the risk of metabolic acidosis for newborns based on fetal heart rate signal classification using support vector machines.,” *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 53, pp. 875–84, May 2006.
- [101] S. A. Wang, C. L. Liu, and L. Zheng, “Feature Selection by Combining Fisher Criterion and Principal Feature Analysis,” in *Sixth International Conference on Machine Learning and Cybernetics*, (Hong Kong), pp. 1150–1154, 2007.
- [102] V. A. Kumar and L. Arockiam, “MFSPFA : An Enhanced Filter based Feature Selection Algorithm,” *International Journal of Computer Applications*, vol. 51, no. 12, pp. 27–31, 2012.
- [103] M. Sokolova, N. Japkowicz, and S. Szpakowicz, “Beyond Accuracy , F-Score and ROC : A Family of Discriminant Measures for Performance Evaluation,” *Advances in Artificial Intelligence*, pp. 1015–1021, 2006.

- [104] S. Okutucu and A. Oto, "Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: Current perspectives.," *Cardiology journal*, vol. 17, pp. 219–29, Jan. 2010.
- [105] A. Voss, M. Goernig, R. Schroeder, S. Truebner, A. Schirdewan, and H. R. Figulla, "Blood pressure variability as sign of autonomic imbalance in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.," *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*, vol. 35, pp. 471–9, Apr. 2012.
- [106] J. Benesty, J. Chen, and Y. Huang, "A Generalized MVDR Spectrum," *IEEE SIGNAL PROCESSING LETTERS*, vol. 12, no. 12, pp. 827–830, 2005.
- [107] A. Voss, R. Schroeder, S. Truebner, M. Goernig, A. Schirdewan, and H. R. Figulla, "Alternans of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Dilated Cardiomyopathy," in *Computers in Cardiology*, pp. 421–424, 2006.
- [108] B. J. Maron, E. J. Rowin, S. a. Casey, T. S. Haas, R. H. M. Chan, J. E. Udelson, R. F. Garberich, J. R. Lesser, E. Appelbaum, W. J. Manning, and M. S. Maron, "Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy  $\geq 60$  years of age.," *Circulation*, vol. 127, pp. 585–93, Feb. 2013.
- [109] R. E. Gillilan, W. P. Parnes, M. a. Khan, R. J. Bouchard, and J. R. Warbasse, "The prognostic value of systolic time intervals in angina pectoris patients," *Circulation*, vol. 60, pp. 268–275, Aug. 1979.
- [110] P. Reant, M. Dijos, E. Donal, A. Mignot, P. Ritter, P. Bordachar, P. Dos Santos, C. Leclercq, R. Roudaut, G. Habib, and S. Lafitte, "Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain.," *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, vol. 11, pp. 834–44, Dec. 2010.
- [111] S. P. Stawicki, "Mechanical ventilation : Weaning and extubation," *OPUS 12 Scientist*, vol. 1, no. 2, pp. 13–16, 2007.
- [112] K. E. a. Burns, M. O. Meade, M. R. Lessard, L. Hand, Q. Zhou, S. P. Keenan, and F. Lellouche, "Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). A multicenter, pilot randomized controlled trial.," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 187, pp. 1203–11, June 2013.
- [113] E. J. Santos Lima, "Respiratory Rate as a Predictor of Weaning Failure from Mechanical Ventilation," *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, vol. 63, pp. 1–6, Jan. 2013.

- [114] K. L. Yang and M. J. Tobin, “A Prospective Study of Indexes Predicting the Outcome of Trials of Weaning From Mechanical Ventilation,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 324, no. 21, pp. 1445–1450, 1991.
- [115] M. Meade, G. Guyatt, D. Cook, L. Griffith, T. Sinuff, C. Kergl, J. Mancebo, a. Esteban, and S. Epstein, “Predicting success in weaning from mechanical ventilation.,” *Chest*, vol. 120, pp. 400S–24S, Dec. 2001.
- [116] P. Casaseca-de-la Higuera, M. Martín-Fernández, and C. Alberola-López, “Weaning from mechanical ventilation: a retrospective analysis leading to a multi-modal perspective.,” *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 53, pp. 1330–45, July 2006.
- [117] J. F. McConville and J. P. Kress, “Weaning patients from the ventilator.,” *The New England journal of medicine*, vol. 367, pp. 2233–9, Dec. 2012.
- [118] A. Esteban, F. Frutos-Vivar, A. Muriel, N. D. Ferguson, O. Peñuelas, V. Abaira, K. Raymondos, F. Rios, N. Nin, C. Apezteguía, D. a. Violi, A. W. Thille, L. Brochard, M. González, A. J. Villagomez, J. Hurtado, A. R. Davies, B. Du, S. M. Maggiore, P. Pelosi, L. Soto, V. Tomicic, G. DÉmpaire, D. Matamis, F. Abroug, R. P. Moreno, M. A. Soares, Y. Arabi, F. Sandi, M. Jibaja, P. Amin, Y. Koh, M. a. Kuiper, H.-H. Bülow, A. A. Zeggwagh, and A. Anzueto, “Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation.,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 188, pp. 220–30, July 2013.
- [119] M. J. Tobin, “Extubation and the Myth of Minimal Ventilator Settings,” *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 185, pp. 349–350, Feb. 2012.
- [120] M. Orini, R. Bailón, P. Laguna, L. T. Mainardi, and R. Barbieri, “A multivariate time-frequency method to characterize the influence of respiration over heart period and arterial pressure,” *EURASIP Journal on Advance in Signal Processing*, vol. 1, no. 214, pp. 1–17, 2012.
- [121] P. Grossman and E. W. Taylor, “Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions.,” *Biological psychology*, vol. 74, pp. 263–85, Feb. 2007.
- [122] T. Ritz, “Studying noninvasive indices of vagal control: the need for respiratory control and the problem of target specificity.,” *Biological psychology*, vol. 80, pp. 158–68, Feb. 2009.

- [123] P. Caminal, B. F. Giraldo, M. Vallverdú, S. Benito, R. Schroeder, and A. Voss, “Symbolic dynamic analysis of relations between cardiac and breathing cycles in patients on weaning trials.,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 38, pp. 2542–52, Aug. 2010.
- [124] M. R. Pinsky, “Breathinbg as exercise: The cardiovascular response to weaning from mechanical ventilation,” *Intensive Care Medicine*, vol. 26, pp. 1164–1166, Aug. 2000.
- [125] A. Arcentales, B. F. Giraldo, P. Caminal, S. Benito, and A. Voss, “Recurrence quantification analysis of heart rate variability and respiratory flow series in patients on weaning trials.,” in *33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Boston, Massachusetts USA, August 30 - September 3, 2011*, pp. 2724–2727, Jan. 2011.
- [126] A. Arcentales, P. Caminal, I. Diaz, S. Benito, and B. F. Giraldo, “Classification of patients undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal,” *Physiological Measurement*, vol. 36, no. 7, pp. 1439–1452, 2015.
- [127] P. Langley, E. J. Bowers, and A. Murray, “Principal component analysis as a tool for analyzing beat-to-beat changes in ECG features: application to ECG-derived respiration.,” *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 57, pp. 821–9, Apr. 2010.
- [128] C.-T. Huang, Y.-J. Tsai, J.-W. Lin, S.-Y. Ruan, H.-D. Wu, and C.-J. Yu, “Application of heart rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation.,” *Critical Care*, vol. 18, p. R21, Jan. 2014.
- [129] H.-N. Shen, L.-y. Lin, K.-Y. Chen, P.-H. Kuo, C.-J. Yu, H.-D. Wu, and P.-C. Yang, “Changes of Heart Rate Variability During Ventilator Weaning,” *Chest*, vol. 123, pp. 1222–1228, Apr. 2003.
- [130] P. D. Welch, “The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms,” *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. AU-15, no. 2, pp. 70–73, 1967.
- [131] J. G. Proakis and D. G. Manolakis, eds., *Digital Signal Processing*. New Delhi: PHI Learning, 4th ed., 2008.
- [132] G. Clifford Carter, C. H. Knapp, and A. H. Nuttall, “Estimation of the Magnitude-Squared Coherence Function Via Overlapped Fast Fourier Transform Processing,” *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. AU-21, pp. 337–344, Aug. 1973.

- [133] L. Faes, G. D. Pinna, A. Porta, R. Maestri, and G. Nollo, "Surrogate data analysis for assessing the significance of the coherence function.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 51, pp. 1156–66, July 2004.
- [134] J. M. Keller, M. R. Gray, and J. A. Givens, "A Fuzzy K nearest Neighbor Algorithm," *IEEE Transaction on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. SMC-15, no. 4, pp. 580–585, 1985.
- [135] H. He and E. A. Garcia, "Learning from Imbalanced Data," *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, vol. 21, pp. 1263–1284, Sept. 2009.
- [136] A. Garde, A. Voss, P. Caminal, S. Benito, and B. F. Giraldo, "SVM-based feature selection to optimize sensitivity-specificity balance applied to weaning.," *Computers in biology and medicine*, vol. 43, pp. 533–40, June 2013.
- [137] J. Eckmann, S. Oliffson Kamphorst, and D. Ruelle, "Recurrence Plots of Dynamical Systems," *Europhysics Letters*, vol. Lett. 4 97, pp. 973 – 977, 1987.
- [138] H. Ding, S. Crozier, and S. Wilson, "A new heart rate variability analysis method by means of quantifying the variation of nonlinear dynamic patterns.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 54, pp. 1590–7, Sept. 2007.
- [139] N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel, and J. Kurths, "Recurrence plots for the analysis of complex systems," *Physics Reports*, vol. 438, pp. 237–329, Jan. 2007.
- [140] S. Schinkel, N. Marwan, and J. Kurths, "Brain signal analysis based on recurrences.," *Journal of physiology, Paris*, vol. 103, pp. 315–23, Nov. 2009.
- [141] P. I. Terrill, S. J. Wilson, S. Suresh, D. M. Cooper, and C. Dakin, "Attractor structure discriminates sleep states: recurrence plot analysis applied to infant breathing patterns.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 57, pp. 1108–16, May 2010.
- [142] M. Javorka, Z. Turianikova, I. Tonhajzerova, K. Javorka, and M. Baumert, "The effect of orthostasis on recurrence quantification analysis of heart rate and blood pressure dynamics.," *Physiological measurement*, vol. 30, pp. 29–41, Jan. 2009.
- [143] H. Yang, "Multiscale recurrence quantification analysis of spatial cardiac vectorcardiogram signals.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 58, pp. 339–47, Feb. 2011.
- [144] C. L. Webber and J. P. Zbilut, "Dynamical assessment of physiological using recurrence plot strategies," *Journal of Applied Physiology*, vol. 76, pp. 965–973, 1994.

- [145] C. L. Webber and J. P. Zbilut, "Recurrence Quantification Analysis of Nonlinear Dynamical Systems," in *Tutorials in Contemporary Nonlinear Methods for the Behavioral Sciences* (M. A. Riley and G. C. Van Orden, eds.), ch. 2, pp. 26–71, <http://www.nsf.gov/sbe/bcs/pac/nmbs/nmbs.jsp>, 2005.
- [146] J. P. Zbilut, N. Thomasson, and C. L. Webber, "Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals.," *Medical engineering & physics*, vol. 24, pp. 53–60, Jan. 2002.
- [147] P. Casaseca-de-la Higuera, F. Simmross-Wattenberg, M. Martín-Fernández, and C. Alberola-López, "A multichannel model-based methodology for extubation readiness decision of patients on weaning trials.," *IEEE transactions on biomedical engineering*, vol. 56, pp. 1849–63, July 2009.
- [148] N. H. Packard, J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, and R. S. Shaw, "Geometry From a Time Series," *Physical Review Letters*, vol. 45, no. 9, pp. 712–716, 1980.
- [149] F. Takens, "Detecting strange attractors in turbulence," in *Dynamical Systems and Turbulence* (D. Rand and L.-S. Young, eds.), ch. 9, p. 365, Springer Berlin Heidelberg, 1980.
- [150] N. Marwan, "How To Avoid Potential Pitfalls in Recurrence Plot Based Data Analysis," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 21, pp. 1003–1017, Apr. 2011.
- [151] M. Thiel, M. Romano, J. Kurths, R. Meucci, E. Allaria, and F. Arecchi, "Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 171, pp. 138–152, Oct. 2002.
- [152] S. Schinkel, O. Dimigen, and N. Marwan, "Selection of recurrence threshold for signal detection," *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 164, pp. 45–53, Nov. 2008.
- [153] J. Zbilut and C. Webber, "Laminar recurrences, maxline, unstable singularities and biological dynamics," *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 164, pp. 55–65, Nov. 2008.
- [154] J. P. Zbilut, A. Giuliani, and C. L. Webber, "Detecting deterministic signals in exceptionally noisy environments using cross-recurrence quantification," *Physics Letters A*, vol. 246, no. September, pp. 122–128, 1998.
- [155] N. Marwan and J. Kurths, "Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots," *Physics Letters A*, vol. 302, pp. 299–307, Sept. 2002.

- 
- [156] N. Marwan, M. Thiel, and N. R. Nowaczyk, “Cross recurrence plot based synchronization of time series,” *Nonlinear Processes in Geophysics*, vol. 9, pp. 325–331, 2002.
- [157] J. P. Zbilut and C. L. Webber, “Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots,” *Physics Letters A*, vol. 171, pp. 199–203, 1992.
- [158] C. E. Shannon, “A Mathematical Theory of Communication,” *The Bell System Technical Journal*, vol. 27, pp. 379–423, 1948.
- [159] M. Thiel, M. C. Romano, P. L. Read, and J. Kurths, “Estimation of dynamical invariants without embedding by recurrence plots,” *Chaos An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 14, pp. 234–43, June 2004.
- [160] D. I. Broadhurst and D. B. Kell, “Statistical strategies for avoiding false discoveries in metabolomics and related experiments,” *Metabolomics*, vol. 2, pp. 171–196, Nov. 2006.

# Publicaciones derivadas de la tesis

## Publicaciones en revistas JCR

**A. Arcentales**, P. Caminal, I. Diaz, S. Benito, and B. F. Giraldo, “Classification of patients undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal,” *Physiological Measurement*, vol. 36, no. 7, pp. 1439–1452, 2015.

## Publicaciones en congresos internacionales

**A. Arcentales**, B. F. Giraldo, P. Caminal, I. Diaz, and S. Benito, “Spectral Ananlysis of the RR series and the Respiratory Flow Signal on Patients in Weaning Process,” in 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Buenos Aires, Argentina, August 31 - September 4, 2010, pp. 2485–2488, 2010.

**A. Arcentales**, B. F. Giraldo, P. Caminal, S. Benito, and A. Voss, “Recurrence quantification analysis of heart rate variability and respiratory flow series in patients on weaning trials.,” in 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Boston, Massachusetts USA, August 30 - September 3, 2011, pp. 2724– 2727, Jan. 2011.

**A. Arcentales**, A. Voss, P. Caminal, A. Bayés-Genís, M. T. Do-

mingo, and B. F. Giraldo, “Characterization of Patients with Different Ventricular Ejection Fractions using Blood Pressure Signal Analysis,” in *Computing in Cardiology 2013*, (Zaragoza, Spain), pp. 795–798, 2013.

B. F. Giraldo, A. Calvo, B. Martínez, **A. Arcentales**, R. Jané, and S. Benito, “Blood Pressure Variability Analysis in Supine and Sitting Position of Healthy Subjects,” in *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013* (L. M. Roa Romero, ed.), vol. 41 of *IFMBE Proceedings*, (Sevilla, Spain), pp. 1021–1024, Springer International Publishing, 2013.

D. Hernando, A. Alcaine, E. Pueyo, P. Laguna, M. Orini, **A. Arcentales**, B. Giraldo, A. Voss, A. Bayés-Genís, and R. Bailón, “Influence of Respiration in the Very Low Frequency Modulation of QRS slopes and Heart Rate Variability in Cardiomyopathy Patients,” in *Computing in Cardiology 2013*, (Zaragoza, Spain), pp. 117–120, 2013.

### **Publicaciones en congresos nacionales**

**A. Arcentales**, B. F. Giraldo, P. Caminal, I. Díaz, and S. Benito, “Clasificación de pacientes en proceso de extubación mediante el análisis espectral de las series RR y las señales de flujo respiratorio,” in *XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, Madrid, España, 24-26 de Noviembre, 2010.

**A. Arcentales**, B. F. Giraldo, P. Caminal, S. Benito, and A. Voss, “Cuantificación de la recurrencia en el estudio de la variabilidad del ritmo cardíaco y la duración del ciclo respiratorio en pacientes en proceso de extubación,” in *XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, Cáceres, España, 16-18 de Noviembre, 2011, pp. 471–474, 2011.

